

アレルギー、糖尿病またはCKDに対する新薬候補化合物の合成研究

著者	山? 亜衣子
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301乙第9216号
URL	http://hdl.handle.net/10097/58822

博士論文

アレルギー、糖尿病または CKD に対する

新薬候補化合物の合成研究

山崎（新田） 亜衣子

2013 年

目 次

序論	1
第 1 章 CCR3 阻害薬の設計および合成研究	
第 1 節 序	3
第 2 節 阻害活性向上を目指したハイブリッド型の検討	
第 1 項 設計コンセプト	5
第 2 項 合成と薬理評価	7
第 3 節 バイオアベイラビリティ向上を目指した化合物探索	
第 1 項 新規骨格の設計コンセプトと合成、薬理評価	13
第 2 項 ピロリジン骨格の設計コンセプトと合成、薬理評価	17
第 4 節 小括	26
第 2 章 DPP4 阻害薬の設計および合成研究	
第 1 節 序	28
第 2 節 設計コンセプト	29
第 3 節 ベンゾチアゾール誘導体等の合成と薬理評価	30
第 4 節 ビアリアル誘導体の合成と薬理評価	37
第 5 節 小括	45
第 3 章 CK2 阻害薬の設計および合成研究	
第 1 節 序	46
第 2 節 設計コンセプト	47
第 3 節 ヘテロ環を変換したピラジン誘導体の合成と薬理評価	48
第 4 節 置換インダゾールピラジン誘導体の合成、薬理評価およびドッキングスタディ	51
第 5 節 小括	56
結論	57
第 4 章 実験の部	59

引用文献	193
NMR スペクトルデータ	200
謝辞	

発表論文

第 1 章

Pyrrolidinyl phenylurea derivatives as novel CCR3 antagonists

Aiko Nitta, Yosuke Iura, Hideki Inoue, Ippei Sato, Koichiro Morihira, Hirokazu Kubota, Tatsuaki Morokata, Makoto Takeuchi, Mitsuaki Ohta, Shin-ichi Tsukamoto, Takayuki Imaoka, Toshiya Takahashi

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22 (2012) 6876–6881.

Discovery and structure-activity relationships of urea derivatives as potent and novel CCR3 antagonists

Aiko Nitta, Yosuke Iura, Hiroki Tomioka, Ippei Sato, Koichiro Morihira, Hirokazu Kubota, Tatsuaki Morokata, Makoto Takeuchi, Mitsuaki Ohta, Shin-ichi Tsukamoto, Takayuki Imaoka, Toshiya Takahashi

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22 (2012) 4951–4954.

第 2 章

Novel series of 3-amino-*N*-(4-aryl-1,1-dioxothian-4-yl)butanamides as potent and selective dipeptidyl peptidase IV inhibitors

Aiko Nitta, Hideaki Fujii, Satoshi Sakami, Mikiya Satoh, Junko Nakaki, Shiho Satoh, Hiroki Kumagai, Hideki Kawai

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 22 (2012) 7036–7040.

(3*R*)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)-*N*-{4-[6-(2-methoxyethoxy)benzo-thiazol-2-yl]tetrahydropyran-4-yl}butanamide as a potent dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes

Aiko Nitta, Hideaki Fujii, Satoshi Sakami, Yutaka Nishimura, Tomofumi Ohyama, Mikiya Satoh, Junko Nakaki, Shiho Satoh, Chifumi Inada, Hideki Kozono, Hiroki Kumagai, Masahiro Shimamura, Tominaga Fukazawa, Hideki Kawai

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 18 (2008) 5435–5438.

第 3 章

Discovery and structure-activity relationship of 2,6-disubstituted pyrazines, potent and selective inhibitors of protein kinase CK2

Nobuhiro Fuchi, Yosuke Iura, Hiroaki Kaneko, Aiko Nitta, Kazuharu Suyama, Hiroshi Ueda, Shinichi Yamaguchi, Kazumi Nishimura, Shigeo Fujii, Yumiko Sekiya, Masateru Yamada, Toshiya Takahashi

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22 (2012) 4358-4361.

略 語 表

Ac	acetyl
Ar	aryl
Bn	benzyl
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl
BOP	<i>O</i> -(benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N,N</i> -tetramethyluronium tetrafluoroborate
Bt	benzothiazole
Bu	butyl
Caco-2	human colonic carcinoma cells
Cbz	benzyloxycarbonyl
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
CK2	casein kinase II
CL _{int}	intrinsic clearance
conc.	concentrated
d	day(s)
DIBALH	diisobutylaluminum hydride
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylformamide
DPP4	dipeptidyl peptidase 4
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
ECP	eosinophil cationic protein
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide
EDN	eosinophil-derived neurotoxin
EPO	eosinophil peroxidase
eq.	equivalent(s)
Et	ethyl
Fmoc	9-fluorenylmethyloxycarbonyl
GBM	glomerular basement membrane
GLP-1	glucagon-like peptide 1
h	hour(s)
HATU	2-(1 <i>H</i> -7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl uranium hexafluorophosphate methanaminium
HOBT	1-hydroxybenzotriazole
Ht	heteroaryl

<i>i</i> -	iso
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration
JP1	Japanese pharmacopoeia 1
LDA	lithium diisopropylamide
<i>m</i> -	meta
MBP	major basic protein
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
min	minute(s)
Ms	methanesulfonyl
MS4A	molecular sieves 4 angstrom
<i>n</i> -	normal
NEM	4-ethylmorpholine
NMO	4-methylmorpholine <i>N</i> -oxide
OGTT	oral glucose tolerance test
<i>p</i> -	para
Ph	phenyl
<i>p.o.</i>	<i>per os</i>
Pr	propyl
QPP	quiescent cell proline dipeptidase
quant.	quantitative yield
rt	room temperature
<i>t</i> -	tertiary
TBAB	tetrabutylammonium bromide
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
TFA	trifluoroacetic acid
Th	thiazole
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate
Tr	triphenylmethyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

序論

創薬を目指す研究において、目的の薬効を発揮するための強力な薬理活性と良好な薬物動態特性とを、両立して保持させる化合物設計・合成は、チャレンジングな課題である。薬物動態以外にも、結晶性等の物性や毒性などクリアすべきハードルはあるが、多くの創薬探索研究では、まず薬理活性の向上およびバイオアベイラビリティ（生物学的利用能）の向上が大きな目標になるといえる。例えば、化合物ライブラリーのスクリーニングで見つかったアクティブ化合物は、周辺展開性や基本特性などの確認を経てヒット化合物とされ、目的の薬理活性に加えて薬物動態、毒性などの ADMET プロファイルを含めてブラッシュアップされることで、リード化合物さらには新薬候補化合物へとたどりつく。この過程で重要なのは母骨格の構造であり、部分構造や置換基で調節できるパラメーターも存在するが、母骨格の良し悪しで方向性が決まってしまうことは珍しくない。したがって、どのような化合物を設計するかは、創薬研究の醍醐味といえる。今日、化合物設計には生体内蛋白、すなわち受容体や酵素等と化合物との X 線共結晶構造解析による SBDD、LBDD 等の計算化学的手法が広く利用される。しかしながら、あくまで研究者自身の化合物設計や発想が研究には欠かせず、かつそれがブレークスルーにつながることもよくある。

筆者は、3 種の創薬ターゲット（受容体、酵素）に対する阻害薬（受容体に対しては拮抗薬が正しいが、ここでは便宜的に阻害薬で統一する）について、課題を解決するために論理的な化合物設計を行い、実際に合成し、その結果それぞれに有望な新薬候補化合物を見出した。以下、3 章にわたって各論を述べる。第 1 章ではアレルギー治療薬としての CCR3 阻害薬の探索研究に関し、阻害活性向上を目指したハイブリッド型や、バイオアベイラビリティ向上を目指したピロリジン骨格の設計コンセプトおよびその合成、薬理学的作用の研究について記し、第 2 章では糖尿病治療薬として有望な新規 DPP4 阻害薬の創出に関し、阻害活性向上と CYP 代謝安定性について検討したベンゾチアゾール誘導体および選択性向上を狙ったビアリアル誘導体の設計と合成、薬理評価について、第 3 章

では腎疾患治療薬としての CK2 阻害薬探索に関し、ピラジンを有するモノカルボン酸誘導体の設計と合成研究、薬理評価とそのドッキングスタディによる考察について論じる。

第1章 CCR3 阻害薬の設計および合成研究

第1節 序

喘息を始めとするアレルギー疾患には、炎症が深く関わっている。抗原曝露の数時間後に起きる遅発相反応では、炎症部位局所に好酸球の流入、集積が起こり、エフェクター細胞として炎症を惹起、形成していることがわかっている。¹ このことから、好酸球はアレルギー疾患の発症と進展に重要な役割を果たしていると考えられている。

好酸球の組織集積には、内因性走化性因子であるケモカインが深く関与している。ケモカインはサイトカインの一種であり、約 50 種が同定されている。炎症性刺激等によりその産生が誘導され、白血球の遊走および活性化に関わる。ケモカイン受容体は 7 回膜貫通型 G 蛋白共役型受容体 (GPCR) の一つであり、これまでに約 20 種が同定されている。そのうち CC ケモカイン受容体 3 (CCR3) は、ケモカインの一種であるエオタキシンをリガンドとし、主に好酸球に選択的に発現する。CCR3 へのエオタキシンの結合により好酸球が活性化すると、遊走、脱顆粒が誘導され、臨床で観察される炎症の病態生理をもたらさう様々な蛋白、例えば液性メディエーター、細胞障害性蛋白、酸素代謝産物、サイトカイン等を放出する。喘息患者の気道では、エオタキシンの発現が気道上皮を中心に増加しており、気道過敏性の亢進と相関することが示されている。本知見に加えて動物モデルにおける基礎研究報告等も考え合わせると、エオタキシンおよび CCR3 がアレルギー疾患で主要な役割を担っていることが推察される。そこでこのエオタキシン/CCR3 結合を阻害することができれば、炎症性疾患の症状を抑制することができると考えられる。したがって、選択的 CCR3 阻害薬は炎症部位への好酸球の浸潤を抑制し、アレルギー疾患に対する臨床薬効を発揮することが期待される。²⁻¹¹ これまでに各社で活発な研究開発が行われており、図 1 に示した CCR3 阻害薬¹² は現在臨床試験中とされるが、まだ承認されたものはない。

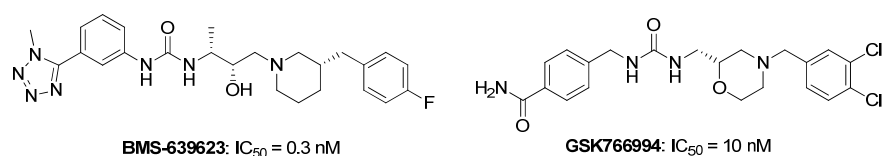


図 1. 臨床試験中の CCR3 阻害薬

筆者が所属した CCR3 阻害薬共同研究プロジェクトでは、6-フルオロナフチルメチル基を有する一連のアミド誘導体を見出し、その成果について既に報告している。¹³⁻¹⁵ 筆者は、そのアミド体の検討とは別に、時期的には並行してウレア誘導体のシリーズを検討した。本研究で見出した、良好なバイオアベイラビリティかつ強力な活性を有する CCR3 阻害薬に関して、その設計コンセプト、アミド体と異なる構造活性相関、および薬理評価について本章で述べる。

第2節 阻害活性向上を目指したハイブリッド型の検討

第1項 設計コンセプト

当プロジェクトでは、CCR3 阻害薬の研究を開始するにあたり、まず化合物ライブラリーのハイスループットスクリーニングを行い、図2に示した化合物**1**を含む複数のヒット化合物を得た。¹⁶ 化合物**1** ($IC_{50} = 600$ nM) は、三環性イミダゾロキナゾロンやジフェニルメチルピペリジンのようなユニークな部分構造を特徴とし、CCR3 阻害活性を示す化合物である。しかしながら、**1** は CYP 代謝に対する安定性が低く、また誘導化に対する構造のフレキシビリティが小さいことが問題であった。はじめに、**1** の CCR3 阻害活性、代謝安定性および誘導化に対するフレキシビリティ等を改善することを狙い、それらの原因と考えられたトリアゾールを図2に示したように開環した誘導体を種々設計、合成した。¹⁷ それらの中から、リード化合物としてテトラヒドロイソキノリンウレア誘導体**2** ($IC_{50} = 190$ nM) を見出した。化合物**2** については、他の CC ケモカイン受容体のうち CCR1、CCR2 および CCR5 に対する阻害活性も評価し、 $10\text{ }\mu\text{M}$ の濃度で阻害活性がなく、サブタイプ選択的であることを確認した。

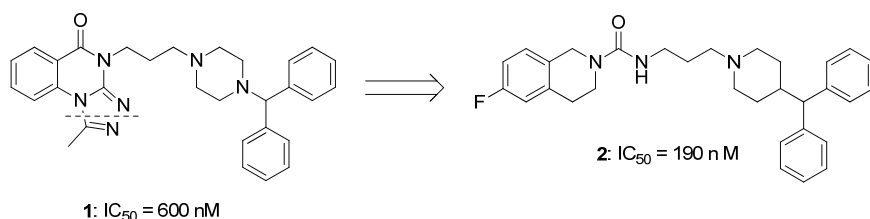


図2. スクリーニングヒット化合物**1**とリード化合物**2**

次に、見出したリード化合物**2**のCCR3 阻害活性を向上させることを課題と捉えた際、そのリンカー構造に注目した。CCR3 阻害活性発現に重要なファーマコフォアは、それまでの検討およびいくつかの報告から、図3に示すように両末端の芳香環と中心部の塩基性窒素であると考えられている。¹³ リンカーは、それらを最適な空間配置に位置させる重要な役割を果たしている。化合物**2**のリンカーの長さ(C3)は、CCR3 阻害活性発現に適した距離であることが検討でわ

かっているが、単なる直鎖のため立体的自由度が大きく、分子全体を適切な空間配置に安定的に配座できていないと考えた。阻害活性向上のためには、リジッドな構造を設計する必要がある。そこで、設計にあたり、もう一つのリード化合物 **3** の部分構造を利用することにした。すなわち、**2** のジフェニルメチルピペリジルプロピル基を、6-フルオロナフチルメチルノルトロパンに変換し、さらにテトラヒドロイソキノリン部を種々の環状アミンに変換したハイブリッド型化合物を設計した。このハイブリッド型のもう一つの特徴は、芳香環を有する環状 2 級アミンとノルトロパンとのウレア構造であり、重要なファーマコフォアである一方の芳香環について、空間配置の細かい検討を可能にする設計である。

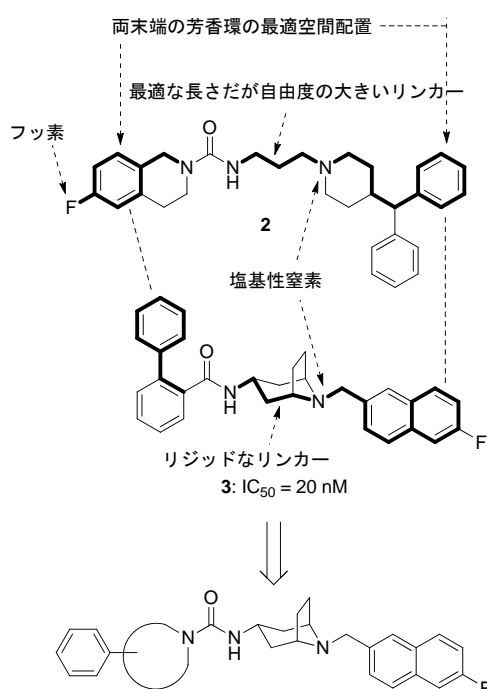
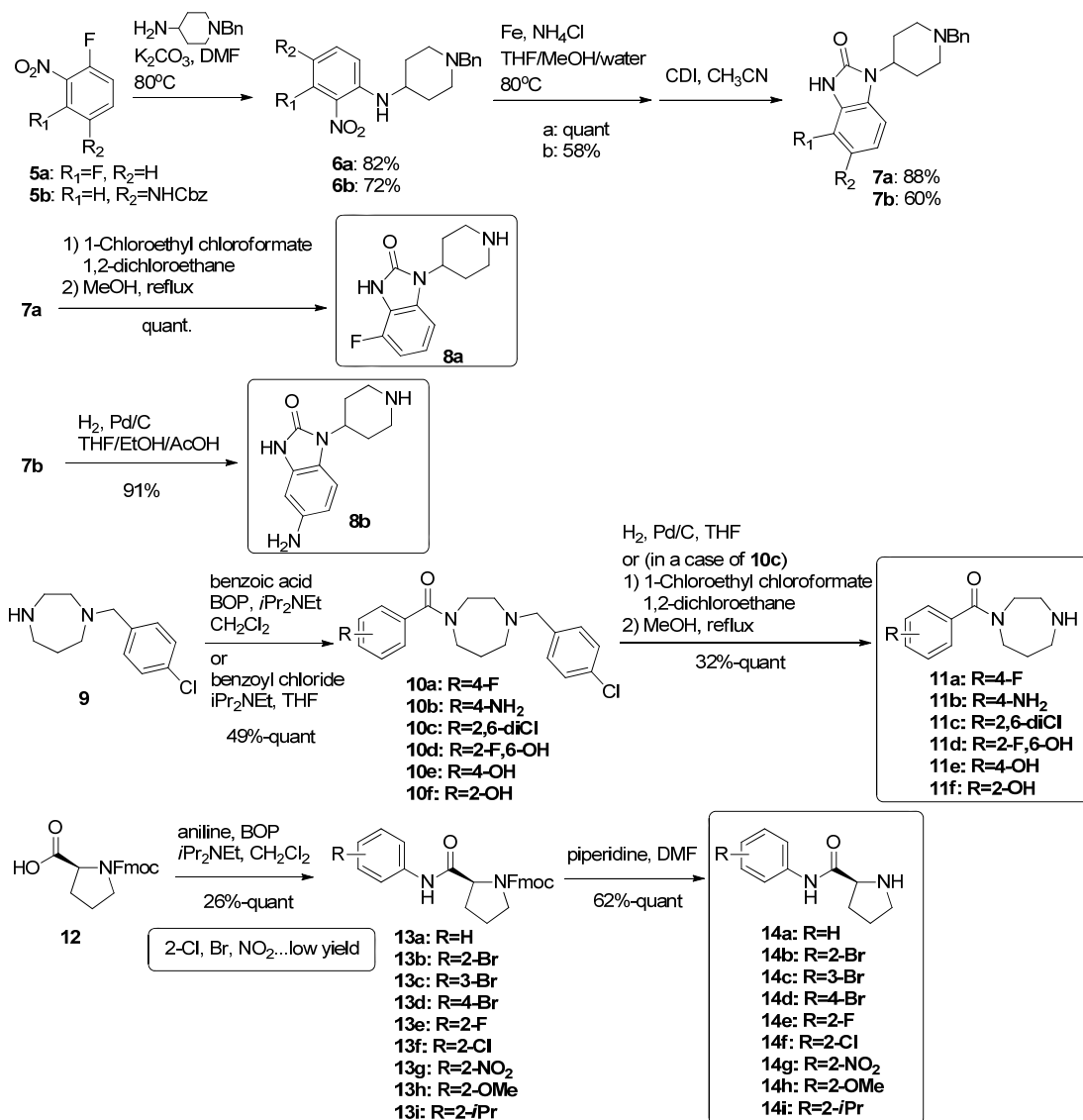


図 3. CCR3 阻害活性に重要なファーマコフォアと新規化合物設計

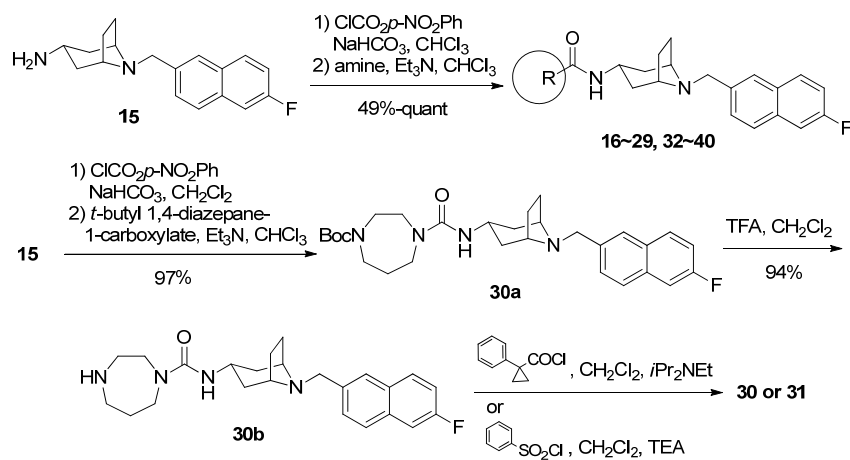
第 2 項 合成と薬理評価

第 1 項で設計した化合物の合成にあたり、市販されていない 2 級アミンについて、スキーム 1 に示すようなルートで種々合成した。置換フルオロニトロベンゼン **5** をアミノピペリジンとアルキル化して **6** とし、鉄で還元後 CDI を用いてイミダゾロンを構築し、**7** とした。**7b** を水素添加条件で脱ベンジル化し目的のアミン **8b** を得た。一方、**7a** は同条件では反応が進行しなかったため、クロロエチルクロロホルメートを用いる条件を用いて、脱ベンジル化を行い、アミン **8a** を得た。ベンジルホモピペラジン **9** に対して種々の置換安息香酸または置換ベンゾイルクロライドを反応させ、**10** とし、脱ベンジル化してアミン **11** を合成した。Fmoc-プロリン **12** を種々の置換アニリンと縮合する際は、BOP 試薬を用いたところ、2 位に電子求引性基が置換しているアニリンの場合に収率が低下したが、すべての目的のアミド体 **13** が得られた。**13** はピペリジンで脱保護し、アミン **14** に誘導した。なお、6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンは、参考文献にしたがって合成した。¹⁷

すべての化合物の共通中間体であるナフチルメチルノルトロパンアミン **15**^{13,18,19} を、4-ニトロクロロギ酸フェニルにより活性化した後、市販品またはスキーム 1 で合成した 2 級アミンと縮合し、最終目的物を合成した。化合物 **30** および **31** については、**15** を Boc-ホモピペラジンとウレア化、脱保護した後、酸クロライドまたはスルホン酸クロライドと反応させ、最終目的物を得た。



スキーム 1.



スキーム 2.

合成した化合物の *in vitro* CCR3 阻害活性は、ヒト CCR3 発現細胞を用いて、CCR3 特異的なアゴニストであるヒトエオタキシンによって誘導される細胞内カルシウム濃度上昇の抑制作用で評価した。すなわち、化合物の入っていない溶液を添加した際の細胞内カルシウム濃度上昇と、様々な濃度の化合物を添加した際の細胞内カルシウム濃度上昇から、化合物のそれぞれの濃度における抑制率を算出し、これらの値をもとに化合物の IC₅₀ 値（ヒトエオタキシン刺激による細胞内カルシウム濃度上昇を 50%抑制する濃度）を算出した。

スキーム 2 で合成したハイブリッド型化合物 **16**~**40** の、ヒト CCR3 阻害活性を表 1 に示した。リード化合物 **2** の部分構造をそのままにしたテトラヒドロイソキノリン体 **16** (IC₅₀ = 780 nM) では、リード **2** の 1/4 の活性に低下してしまった。このことから、リンカー構造を直鎖からノルトロパンに置き換えると、テトラヒドロイソキノリンの芳香環は適切な空間配置からずれてしまうことがわかった。しかし単純なハイブリッド型で活性が低下しても、芳香環の空間配置を細かく検討すれば、活性の向上した化合物は見出せると考えた。スピロ体 **17** (IC₅₀ = 59 nM) とベンゾイミダゾロン体 **19** (IC₅₀ = 52 nM) は、R 基内の芳香環が等しいファーマコフォアであることを表すように、IC₅₀ 値はほぼ同等であった。スピロ体 **17** のアミド基の NH にメチル基を導入した化合物 **18** (IC₅₀ = 360 nM) は、**17** の 1/6 に活性が低下した。メチル体 **18** では、アミドのメチル基が受容体との相互作用を阻害し、芳香環がファーマコフォアからずれてしまった可能性が考えられる。化合物 **19** のベンゾイミダゾロン上の置換基を検討したところ、5-アミノ誘導体 **21** (IC₅₀ = 8.0 nM) は無置換体 **19** と比較し 6 倍に活性が向上したが、一方 4-フルオロ体 **20** (IC₅₀ = 44 nM) は活性維持にとどまった。次のホモピペラジン誘導体 **22**~**26** および **28**~**31** は、優れた CCR3 阻害活性を示した。オルト置換ベンズアミド体 **24** (IC₅₀ = 62 nM) 、**25** (IC₅₀ = 51 nM) および **29** (IC₅₀ = 63 nM) が、パラ置換体 **22** (IC₅₀ = 310 nM) 、**23** (IC₅₀ = 830 nM) および **28** (IC₅₀ = 440 nM) と比較し、置換基の種類は異なるもののおおむね高活性を示すことから、芳香環のオルト位の置換基は、芳香環の面角度を CCR3 受容体との相互作

用に適した位置に調節していると考えられる。ジクロロアミド体 **24** のホモピペラジンをピペラジンに変換すると、**27** ($IC_{50} = 1600$ nM) のように活性が低下した。ホモピペラジン誘導体のうち最も活性が高い化合物は、2,6-ジクロロベンジル体 **26** ($IC_{50} = 18$ nM) であった。最後に、ベンズアミドプロリン誘導体 **32**~**40** を検討した。無置換体 **32** ($IC_{50} = 240$ nM) のフェニル基に対し、ブロモ基の置換位置を検討したところ (**33**~**35**)、2 位置換の **33** ($IC_{50} = 13$ nM) において最も CCR3 阻害活性が向上することがわかった。そこで、2 位における種々の置換基を検討し (**36**~**40**)、2-ニトロベンズアミドプロリン誘導体 **38** が 4.9 nM の IC_{50} 値を示すことを見出した。これは無置換体 **32** の活性に比べ、50 倍強い阻害活性である。置換基効果としては、電子的な効果はあまり見られず、かさ高さが活性に影響しているものと考えられる。化合物 **38** は CCR1、CCR2、CCR5 に対し 10 μ M の濃度で阻害活性を示さず、サブタイプ選択的な化合物であった。

表 1. ハイブリッド型誘導体 **16**~**40** の CCR3 阻害活性

Com pds	R	IC ₅₀ (nM)	Com pds	R	IC ₅₀ (nM)	Com pds	R	IC ₅₀ (nM)
16		780	24		62	32		240
17		59	25		51	33		13
18		360	26		18	34		110
19		52	27		1600	35		920
20		44	28		440	36		13
21		8.0	29		63	37		29
22		310	30		45	38		4.9
23		830	31		56	39		31
						40		30

上述のように、ヒット化合物トリアゾール体 **1** から出発して、リード化合物テトラヒドロイソキノリン体 **2** を取得し、CCR3 阻害活性を改善するためにハイブリッド型を設計し、一連のノルトロパンウレア誘導体を見出した。ジフェニルメチルピペリジルプロピル基を 6-フルオロナフチルメチルノルトロパンに変換したことで、活性は劇的に向上した。しかし、ただ置き換えるだけでは活性が低下し、芳香環の空間配置を検討する必要があるあった。さらに、環状アミン部の

芳香環上へのオルト位置置換基導入が活性向上に有効であり、これらウレア誘導体はすでに報告されたアミド誘導体シリーズとは異なる構造活性相関を示した。最終的に、プロリン誘導体のベンズアミド部の芳香環 2 位にニトロ基を置換することで、本ハイブリッド型シリーズで最も CCR3 阻害活性が高く選択的な CCR3 阻害薬 **38** の取得を達成した。しかしながら、**38** はカニクイザルにおける薬物動態試験において、1.7%と非常に低いバイオアベイラビリティを示した。したがって、次はその改善を目指した変換を行うところだが、化合物 **38** は十分に大きな分子量 (545.60) を持っており、周辺もこれまでに検討しつくした感があり、これ以上誘導化を進めることは難しいと判断した。そこで第 3 節では、バイオアベイラビリティと阻害活性の両立を目指した新規骨格の探索および誘導化に関する検討について述べる。

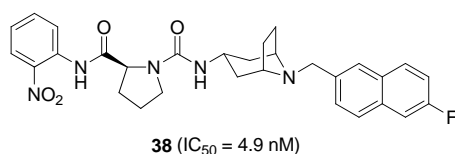


図 4. ニトロプロリン体 **38**

ニトロプロリン体 **38** のプロファイル

- ・ 高い CCR3 阻害活性 : $IC_{50}=4.9 \text{ nM}$
- ・ 高いサブタイプ選択性 : CCR 1, 2, 5
- ・ 低いバイオアベイラビリティ : 1.7%

第3節 バイオアベイラビリティ向上を目指した化合物探索

第1項 新規骨格の設計コンセプトと合成、薬理評価

CCR3 阻害活性を維持したままバイオアベイラビリティを改善するには、まずは化合物のどの部分構造が変換に適しているかを判断することが重要である。第2節で見出した化合物 **38** を例に、CCR3 阻害活性の鍵となるファーマコフォアを図5に再掲した。鍵ファーマコフォアは、第2節でも述べたように、分子の中心に位置する塩基性窒素原子と、2つの芳香環（6-フルオロナフタレンおよびニトロアニリン部に相当）である。CCR3 阻害活性を維持するためには、これらの部分構造は残す必要がある。したがって筆者が見出した CCR3 阻害化合物のバイオアベイラビリティを改善するためには、構造変換は鍵ファーマコフォア以外の部分、すなわちリンカー部（ただし塩基性窒素を含む）について実施するのが望ましい。

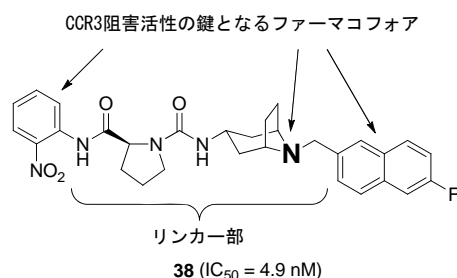


図5. 化合物 **38**

CCR3 阻害薬のリンカーとして、どのような構造が許容されるのだろうか。筆者はこの命題を検討するにあたり、ビフェニル体 **3** で取得に成功した X 線結晶構造解析¹³ を参考にした。化合物 **3** (図6(A)) は、当プロジェクトで見出されたアミドシリーズのリード化合物であり、 IC_{50} は 20 nM と強く、X 線結晶構造解析では図6(B)のように U 字型の立体構造をしていた。さらに、**3** の最安定コンフォメーションを計算したところ、やはり図6(C)に示すような U 字型コンフォメーションをとることが明らかになった。以上のことから、U 字型の空

間配置が CCR3 との相互作用に有利であるとの仮説をたて、ビフェニル体 **3** に類似した U 字型コンフォメーションをとりうる分子（リンカー）を種々設計した。そして設計した構造の安定コンフォメーションを、Molecular Operating Environment (MOE) の LowModeMD および MMFF94x²⁰ のコンフォメーション探索機能を使って推定した。最安定エネルギーから 0.5 kcal/mol 以内で U 字型コンフォメーションをとりうる骨格として、図 6 (D) に示す化合物 **41**~**43** を選択し、合成を行った。

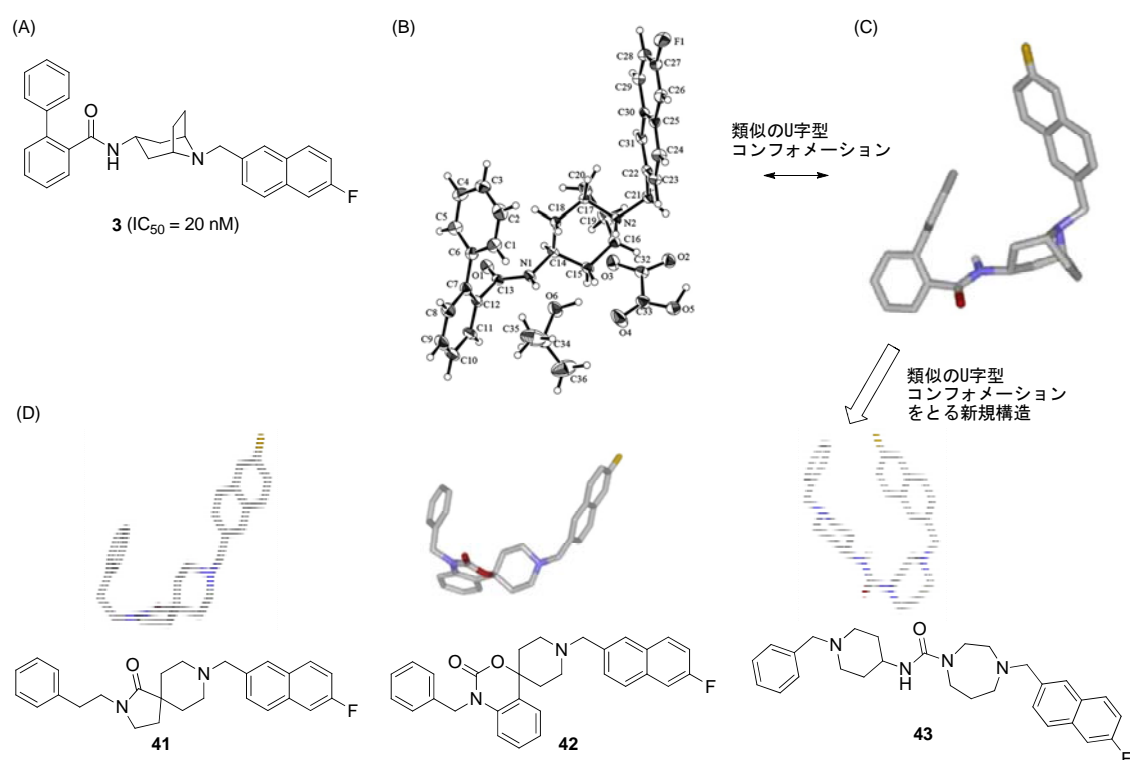
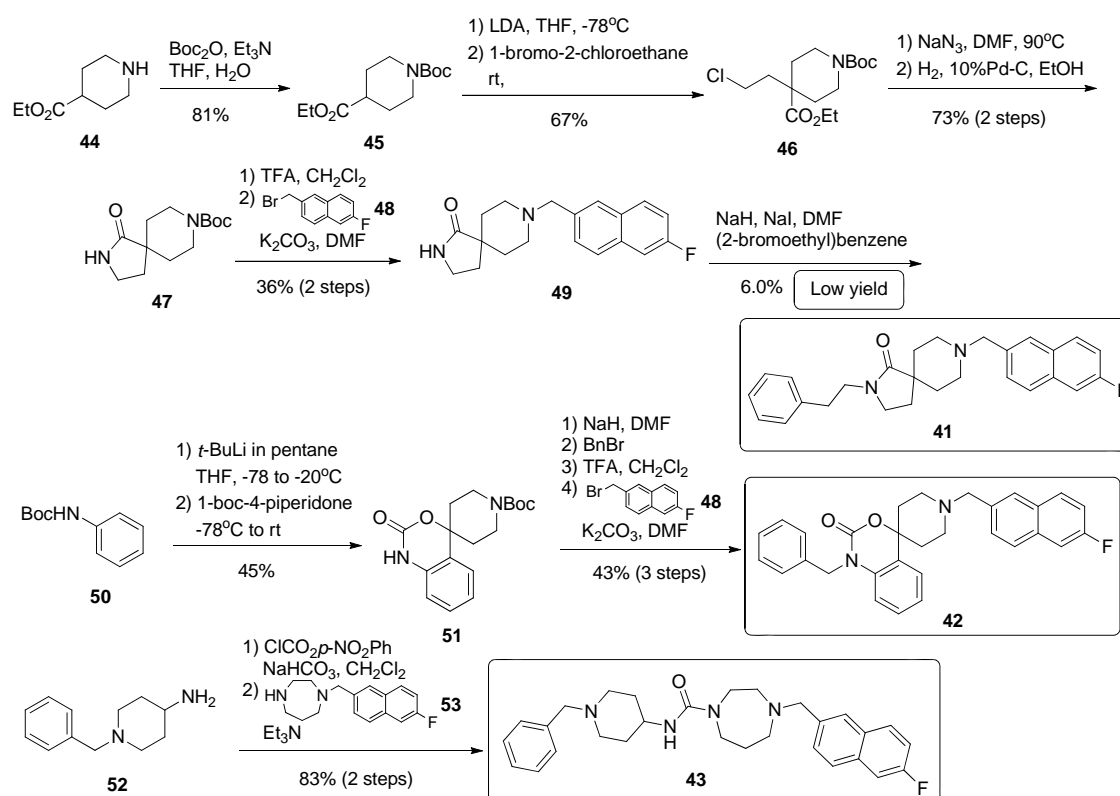


図 6. (A) 化合物 **3** の構造；(B) 化合物 **3** の X 線結晶構造解析；(C) 化合物 **3** の最安定構造；(D) 化合物 **41**~**43** の最安定エネルギーから 0.5 kcal/mol 以内でとりうるコンフォメーション

化合物 **41**~**43** の合成方法をスキーム 3 に示した。ピペリジン体 **44** を Boc 基で保護してエステル **45** とし、エステルの α 位をアルキル化してクロル体 **46** とした。**46** のクロル基をアジドで置換した後、アジド基の水素還元と続く環化反応により、スピロ体 **47** を得た。**47** の Boc 基を外し、まず 2-（ブロモメチル）-6-フルオロナフタレン、次いで（2-ブロモエチル）ベンゼンとアルキル化し、目的

のスピロ体 **41** を合成した。なお、(2-ブロモエチル) ベンゼンとのアルキル化反応の収率は 6% と非常に低かった。スピローベンズオキサジン **51** は、参考文献にしたがってアニリン **50** から合成した。²¹ ベンズオキサジン **51** は、ベンジル化およびピペリジンの脱 Boc 化、フルオロナフタレン体 **48** とのアルキル化により目的化合物 **42** へと導いた。ホモピペラジン体 **43** は、アミノピペリジン **52** とホモピペラジン体 **53** のウレア化により合成した。

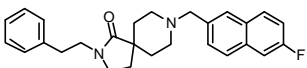
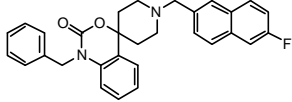
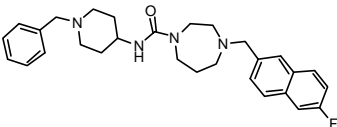


スキーム 3.

化合物 **41**~**43** の CCR3 阻害活性を表 2 に示した。スピロ体 **41** (IC_{50} = 600 nM)、スピローベンズオキサジン **42** (IC_{50} = 2000 nM) およびホモピペラジン **43** (IC_{50} = 380 nM) はいずれも U 字型コンフォメーションをとりうる構造だが、**41** および **43** がヒット探索としては良好な CCR3 阻害活性を示したことから、本仮説は実証されたと考えている。オキサジン体 **42** の活性が低い原因は、ベンズオキサジン部のベンゼン環が CCR3 との相互作用を立体的に阻害している可能性がある。良好な CCR3 阻害活性を示した **41** および **43** のうち、ホモピペラジン体 **43**

について、周辺の誘導化が種々行える構造であること、合成方法に大きな課題がないことなどから、新規ヒット化合物とした。

表 2. U 字型コンフォメーションをとりうる化合物 **41**～**43** の CCR3 阻害活性

Compds	Structure	IC ₅₀ (nM)
41		600
42		20000
43		380

第2項 ピロリジン骨格の設計コンセプトと合成、薬理評価

第1項で見出した新規ヒット化合物 **43** の構造的特徴は、ホモピペラジンにある。筆者が本化合物を設計したコンセプトは、ホモピペラジンの環がフリップ可能な構造である点に着目し、その立体的自由度を利用し U 字型コンフォメーションをとらせることを想定したものである。第1項で述べたように、**43** はある程度の強さの CCR3 阻害活性を示したことから、上記考察は一定の妥当性があると考えている。一方、さらに活性を上げるためには、立体的自由度は極力排除し、最適な空間配置に固定化する必要がある。そこで筆者は、ホモピペラジン体 **43** の活性向上策として、置換基導入および立体固定化について検討すべく、図7に示す化合物を設計した。導入する置換基としては、これまでのプロジェクトにおける構造活性相関情報から、活性向上が見込める極性基を選択した (**54**)。立体固定化の方法としては、ホモピペラジンがとりうるコンフォメーションの一部と類似すると考えたアミノピロリジンへの変換を選択した (**55**)。また一般的に、分子量低減 (500 以下) や水素結合に関与する置換基の低減が、バイオアベイラビリティ改善に有効であるといわれる。このため、バイオアベイラビリティ向上、かつ活性発現に必要な最小構造を把握しさらなる活性向上を目指す意味で、**55** からフェノール基を除去したメチルスルホンアミド体 **56**、メチルスルホンアミド基を除去したシクロヘキサン体 **57**、**57** のシクロヘキシル基をフェニル基に変換した **58** を設計した。

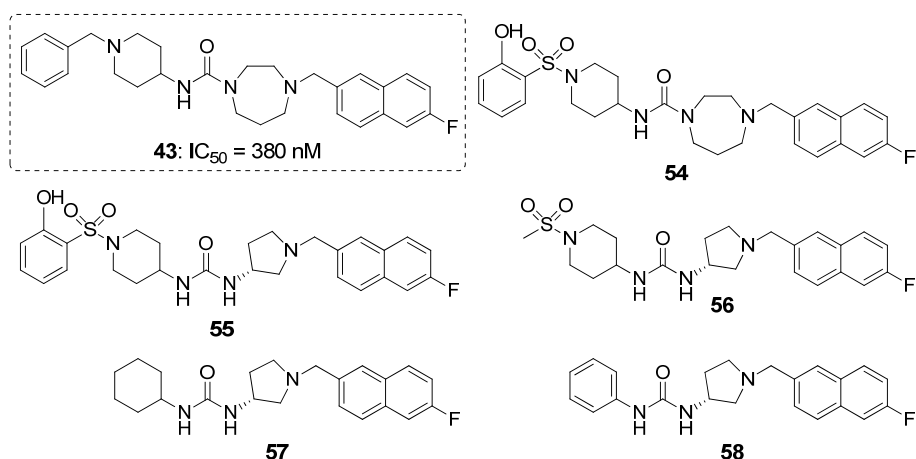
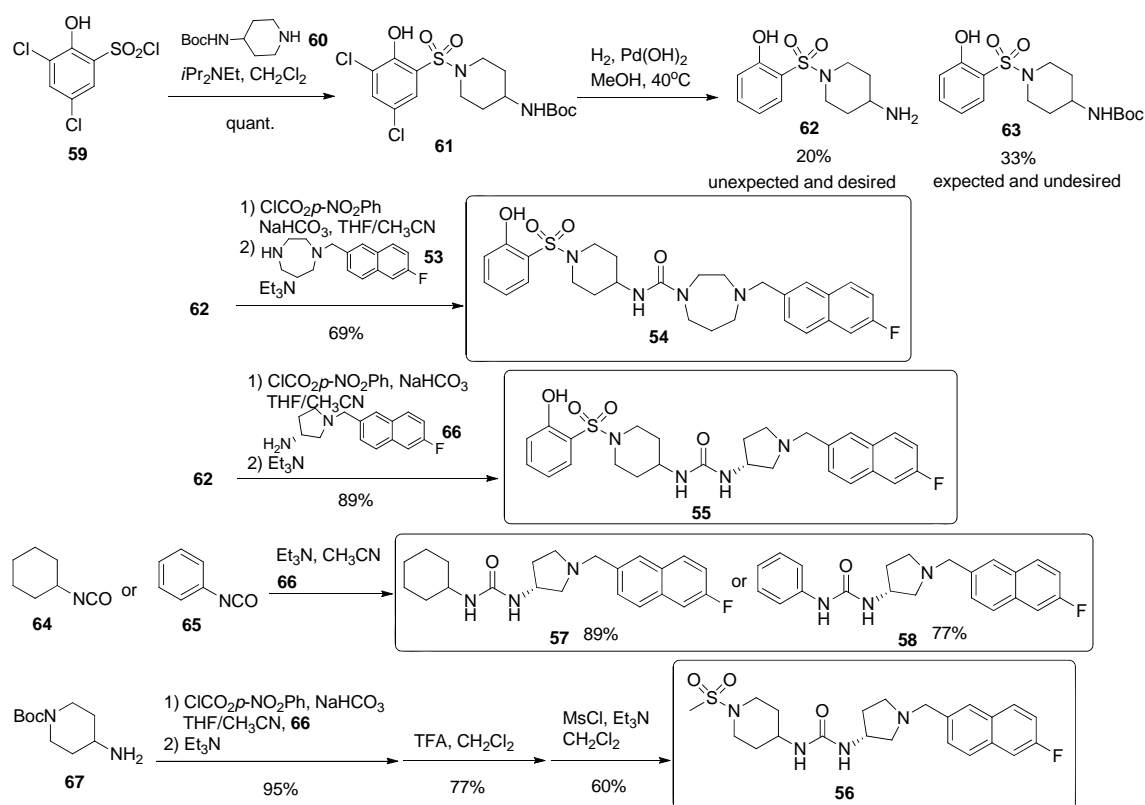


図 7. 化合物 **43** を基に設計した化合物

化合物 **54**～**58** の合成はスキーム 4 に示すように行った。スルホニルクロライド **59** をピペリジン体 **60** とスルホンアミド化して得たアミン **61** を、水素添加条件で脱クロル化したところ、脱クロル化だけでなく脱 Boc 化も進行したアミン **62** が 20%、Boc 体 **63** が 33% 得られた。系中で発生した塩酸により一部脱 Boc 化が進行したと考えられる。得られたアミノピペリジン体 **62** を、ホモピペラジン体 **53** またはアミノピロリジン体 **66** とウレア化し、¹⁶ それぞれ最終目的物 **54** および **55** を合成した。シクロヘキシルイソシアネート **64** またはフェニルイソシアネート **65** をアミノピロリジン体 **66** とウレア化することで、それぞれ **57** および **58** を得た。アミノピペリジン **67** に対し、アミノピロリジン体 **66** とのウレア化、脱 Boc 化およびメシル化反応を行い、化合物 **56** を合成した。

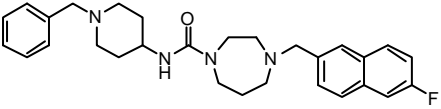
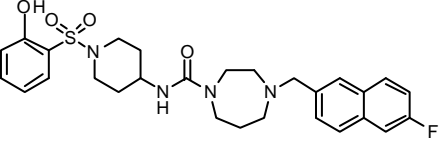
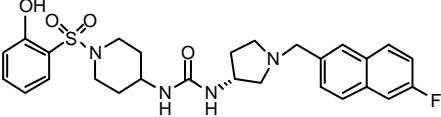
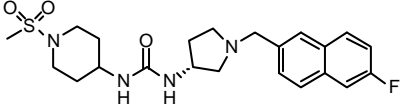
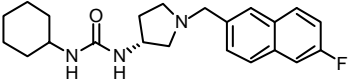
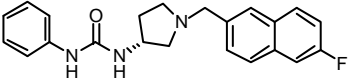


スキーム 4.

表 3 に化合物 **54**~**58** の CCR3 阻害活性を示した。ホモピペラジン体 **43** のベンジル基をヒドロキシフェニルスルホニル基に変換した **54** ($\text{IC}_{50} = 25 \text{ nM}$) は、ホモピペラジン類縁体の中で最も活性が高く、**43** の 15 倍の活性を示した。さらに **54** のホモピペラジン部を(*R*)-アミノピロリジンに変換した化合物 **55** ($\text{IC}_{50} = 2.4 \text{ nM}$) では、**43** の 150 倍の活性にまで向上した。しかしながら、このヒドロキシフェニルスルホンアミド体 **55** は、予想された通り非常にバイオアベイラビリティが低いことが判明した。バイオアベイラビリティ改善のために分子量と水素結合サイトを低減したメチルスルホンアミド体 **56** ($\text{IC}_{50} = 14 \text{ nM}$)、シクロヘキシル体 **57** ($\text{IC}_{50} = 41 \text{ nM}$)、フェニル体 **58** ($\text{IC}_{50} = 50 \text{ nM}$) は、順に少しずつ阻害活性が落ちるものの、一定の活性強度を維持することがわかった。驚くべきことに、これまでの検討および文献上でも鍵ファーマコフォアと考えられていた末端芳香環の一方を除去した **56** および **57** が、強い CCR3 阻害活性を示すことを見出した。すなわち、末端の芳香環の一方は、CCR3 阻害活性発現に必須で

はないことが明らかになった。このことは、CCR3 阻害薬の構造活性相関に関する新知見である。また、分子量の小さいフェニル体 **58** は、カニクイザルにおいて 26% と良好なバイオアベイラビリティを示した。この結果から、化合物 **58** を新規リード化合物として設定した。

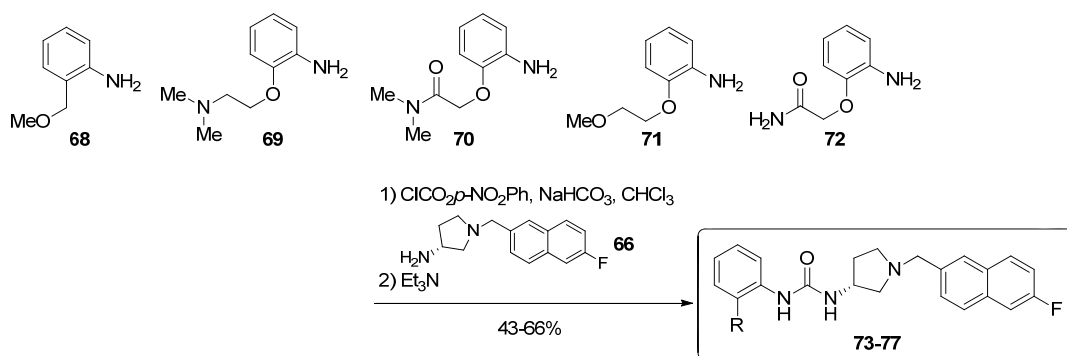
表 3. ホモピペラジン体 **43** を基にした誘導体の CCR3 阻害活性

Compds	Structure	IC ₅₀ (nM)
43		380
54		25
55		2.4
56		14
57		41
58		50

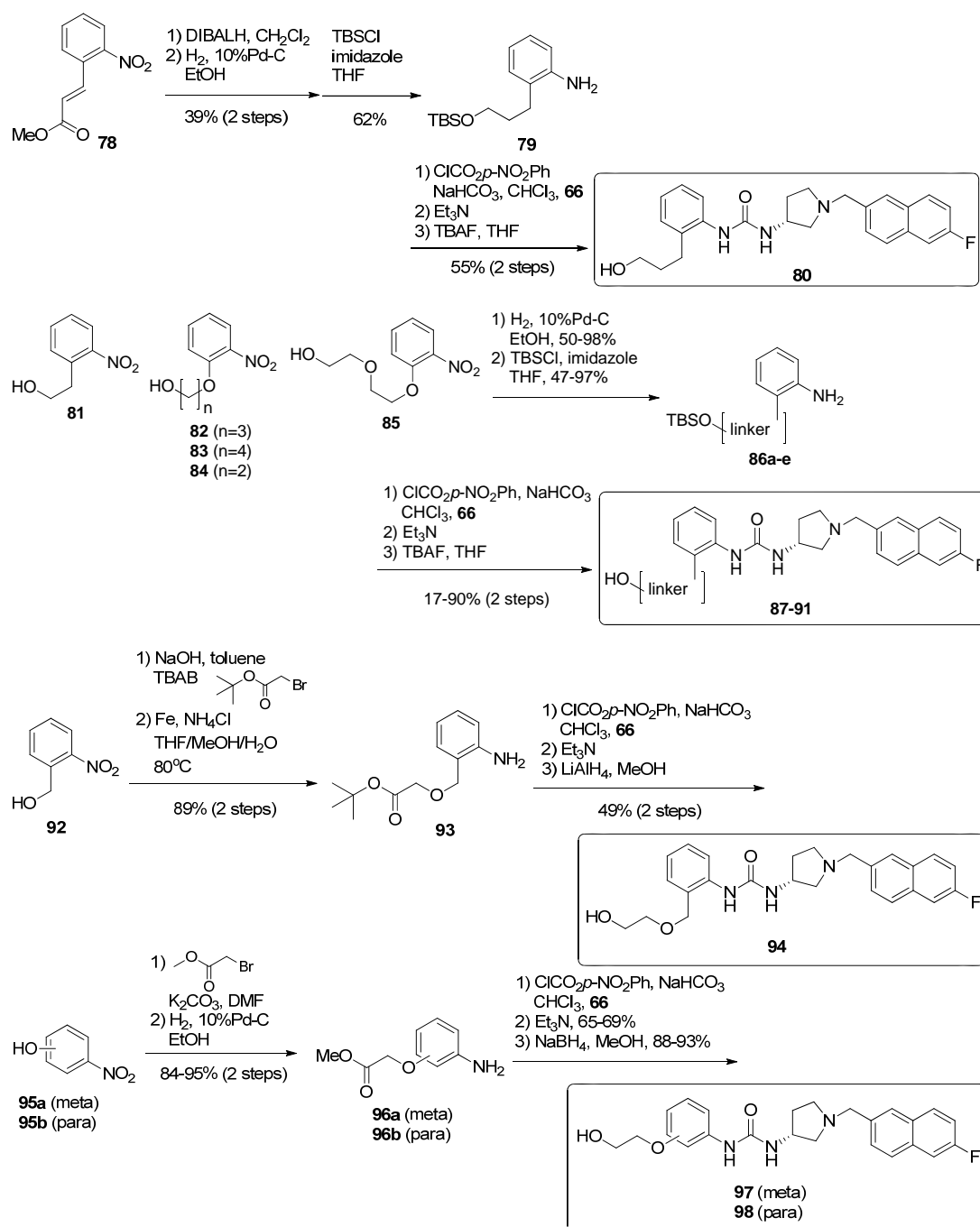
リード化合物 **58** の阻害活性をより改善するため、次にフェニル基への置換基導入を検討した。もちろん、阻害活性向上だけでなく、バイオアベイラビリティ維持または向上の必要もある。先の方ホモピペラジン体 **54** の検討からもわかるように、置換基としては本化合物シリーズへの親水性基導入が、CCR3 阻害活性向

上をもたらすことが予測できる。しかしながら一般に、化合物への親水性の付与は、膜透過性低下、ひいてはバイオアベイラビリティ低下につながることは知られている。このため、阻害活性とバイオアベイラビリティという相反するパラメーターについて、最適なバランスの置換基を探索しなければならない。分子量の増大を抑えるべく、できる限り小さな置換基を選択した。

検討した化合物 **73**~**77**、**80**、**87**~**91**、**94**、**97**、**98** の合成をスキーム 5 に示した。すべての最終目的化合物の合成は、まず各種置換基を有するアニリン誘導体を合成し、その後アミノピロリジン体 **66** とウレア化するルートで行った。化合物 **73**~**77** の合成は、**66** を *p*-ニトロクロロギ酸フェニルで活性化し、アニリン **68**~**72** を加えてウレア化することで行った。 α,β 不飽和エステル **78** を DIBALH で還元後、水素添加してアニリンとし、水酸基を TBS で保護して **79** とした。さきほどと同様に活性化した **66** とウレア化し、脱保護して目的の **80** を合成した。ニトロベンゼン **81**~**85** を水素添加後 TBS 保護して **86a**~**e** とし、活性化した **66** とウレア化し、脱保護して目的の **87**~**91** を合成した。ベンジルアルコール **92** をアルキル化し、鉄還元を行って **93** とした。活性化した **66** とウレア化し、 LiAlH_4 で還元して目的の **94** を合成した。ニトロフェノール **95** をアルキル化し、ニトロ基を還元して **96** を得た後、活性化した **66** とウレア化し、 NaBH_4 で還元して目的の **97** および **98** を合成した。



スキーム 5.



スキーム 5 (続き) .

スキーム 5 で合成した化合物 **73**~**77**、**80**、**87**~**91**、**94**、**97**、**98** の CCR3 阻害活性を表 4 に示した。まず、極性基とフェニル基との間をメチレン鎖でつないだ化合物 **73**、**94**、**87**、**80** について検討した。**73** ($IC_{50} = 44$ nM) のメトキシメチル基は、無置換体 **58** ($IC_{50} = 50$ nM) と比較し阻害活性にあまり影響を与えないが、

94 ($IC_{50} = 9.9$ nM) のヒドロキシエトキシメチル基は無置換体の 5 倍に活性を向上させた。**87** ($IC_{50} = 12$ nM) のヒドロキシエチル基および **80** ($IC_{50} = 24$ nM) のヒドロキシプロピル基は、無置換体の 2~4 倍に活性を向上させた。次に、末端の極性基とフェニル基間をエーテル結合でつないだフェノキシ体 **88~91**、**97~98**、**74~77** について検討した。**88** ($IC_{50} = 23$ nM) のヒドロキシプロポキシ基および **89** ($IC_{50} = 51$ nM) のヒドロキシブトキシ基は、それぞれ無置換体より 1~2 倍の活性であった。しかしながら、化合物 **90** ($IC_{50} = 1.7$ nM) のヒドロキシエトキシ基は、表 4 の中で最も強力な無置換体比 30 倍の活性を示した。化合物 **88~90** を比較すると、より短い長さの置換基の方が活性発現に寄与すると考えられる。**91** ($IC_{50} = 110$ nM) のようなヒドロキシエトキシエトキシ基は、鎖長が長いいためか活性が低下した。ヒドロキシエトキシ体 **90** のオルト位置換基をメタ位またはパラ位に導入した **97** ($IC_{50} = 28$ nM) および **98** ($IC_{50} = 71$ nM) はそれぞれ活性が低下したことから、置換位置は 2 位が最適であることが確認された。最後に、化合物 **74~77** のように、ヒドロキシアルコキシ基以外の種々の親水性置換基について検討した。しかし **74** ($IC_{50} = 50$ nM) のジメチルアミノエトキシ基、**75** ($IC_{50} = 190$ nM) の *N,N*-ジメチルアセトアミド基、**76** ($IC_{50} = 44$ nM) のメトキシエトキシ基、**77** ($IC_{50} = 110$ nM) のアセトアミド基のいずれも、無置換体以上の活性には至らなかった。

表 4. アミノピロリジン誘導体の CCR3 阻害活性

$\text{R}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_4\text{H}_7-\text{CH}_2-\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}$								
Comp pds	R	IC ₅₀ (nM)	Comp ds	R	IC ₅₀ (nM)	Comp ds	R	IC ₅₀ (nM)
58		50	88		23	91		110
73		44	89		51	74		50
94		9.9	90		1.7	75		190
87		12	97		28	76		110
80		24	98		71	77		44

新規に見出した化合物シリーズのうち、最も強力な CCR3 阻害活性を有する化合物 **90** は、カニクイザルにおいて 22% という良好なバイオアベイラビリティを示した。**90** は CCR1、CCR2、CCR5 に 10 μM の濃度で阻害作用を示さず、サブタイプ選択的であった。

さらに、機能評価系として化合物 **90** に対しヒト好酸球脱顆粒阻害作用の評価を行った。エオタキシンは、CCR3 を介した刺激により好酸球の脱顆粒を引き起こす。脱顆粒した好酸球は、MBP、ECP、EDN、EPO 等の細胞傷害性蛋白を放出し、気道を破壊し、喘息の主症状である気道過敏性を引き起こす。よって、より喘息の病態を反映した評価系として、ヒトエオタキシン刺激によるヒト好酸球の脱顆粒を、遊離した EDN 量として検出し、その阻害作用を検討した。ヒトエオタキシンによる刺激時に DMSO に溶解した化合物を添加し EDN 遊離に対する阻害作用を IC₅₀ 値 (エオタキシン刺激による EDN 遊離を 50% 抑制する濃度) で示した。その結果、化合物 **90** は用量依存的に EDN 遊離を阻害し、IC₅₀ 値は

0.87 nM と強力であった。

図 8 に化合物 **90** のプロフィールをまとめた。

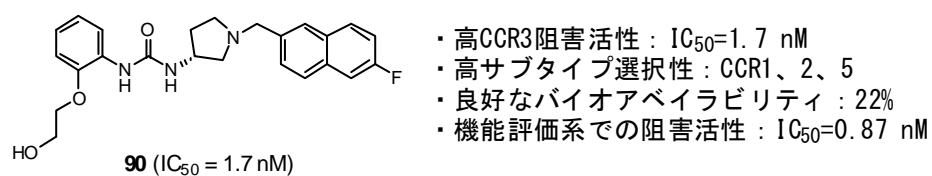
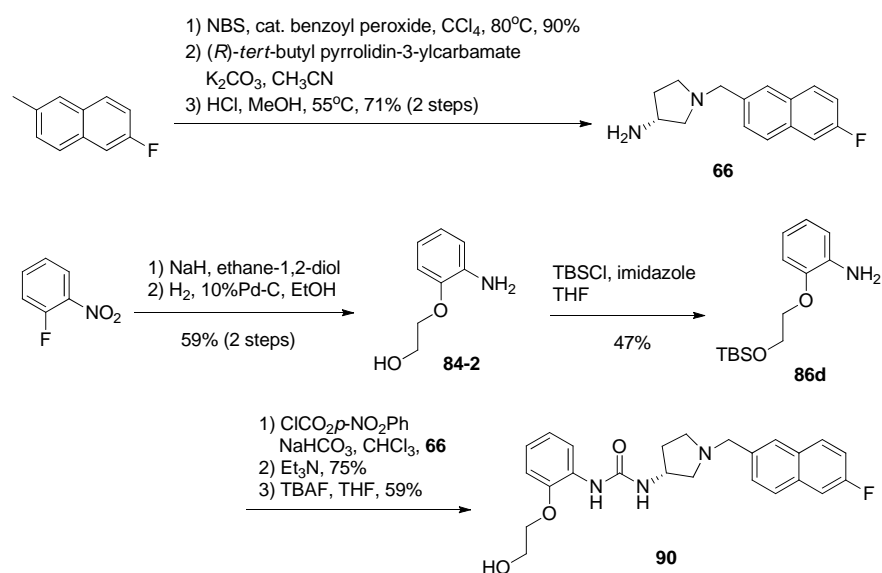


図 8. CCR3 阻害薬 **90** のプロフィール

また、スキーム 6 にあらためて化合物 **90** の合成ルートを示した。



スキーム 6. CCR3 阻害薬 **90** の合成ルート

第4節 小括

第1章では、アレルギー疾患治療薬として有望な CCR3 阻害薬の創出に向けた取り組みについて、筆者の設計コンセプト、合成方法、薬理評価結果を述べた。初めに、ライブラリスクリーニングで見つかったヒット化合物 **1** から、代謝安定性改善や誘導化のしやすさを考慮してリード化合物 **2** を見出した。化合物 **2** の構造固定化による活性向上を狙い、もう一つのリード化合物 **3** とのハイブリッド型化合物を設計した。設計の狙いでもある芳香環の空間配置を種々検討することで、強力な CCR3 阻害活性を有するプロリン誘導体 **38** を見出した。しかし、化合物 **38** はバイオアベイラビリティが非常に低かったことから、新たな骨格探索を行うにあたり、化合物 **3** の X 線結晶構造解析および最安定コンフォメーションを参考に、U 字型コンフォメーションをとりうる構造を設計した。その仮説にしたがって見出したホモピペラジン誘導体 **43** から、さらに構造固定化および分子量低減（必要最小構造の検討）を狙って設計し、アミノピロリジン誘導体 **58** を見出した。新規リード化合物 **58** は分子量が小さく、シンプルな構造であり、予想通りバイオアベイラビリティが改善されていたことから、これを維持しながら CCR3 阻害活性を向上させる置換基の探索に取り組み、ヒドロキシエトキシ基を置換した化合物 **90** を見出すことに成功した。化合物 **90** は機能評価系でも優れた阻害活性を示し、かつ良好なバイオアベイラビリティを有することから、アレルギー疾患治療薬として有望な CCR3 阻害薬である。

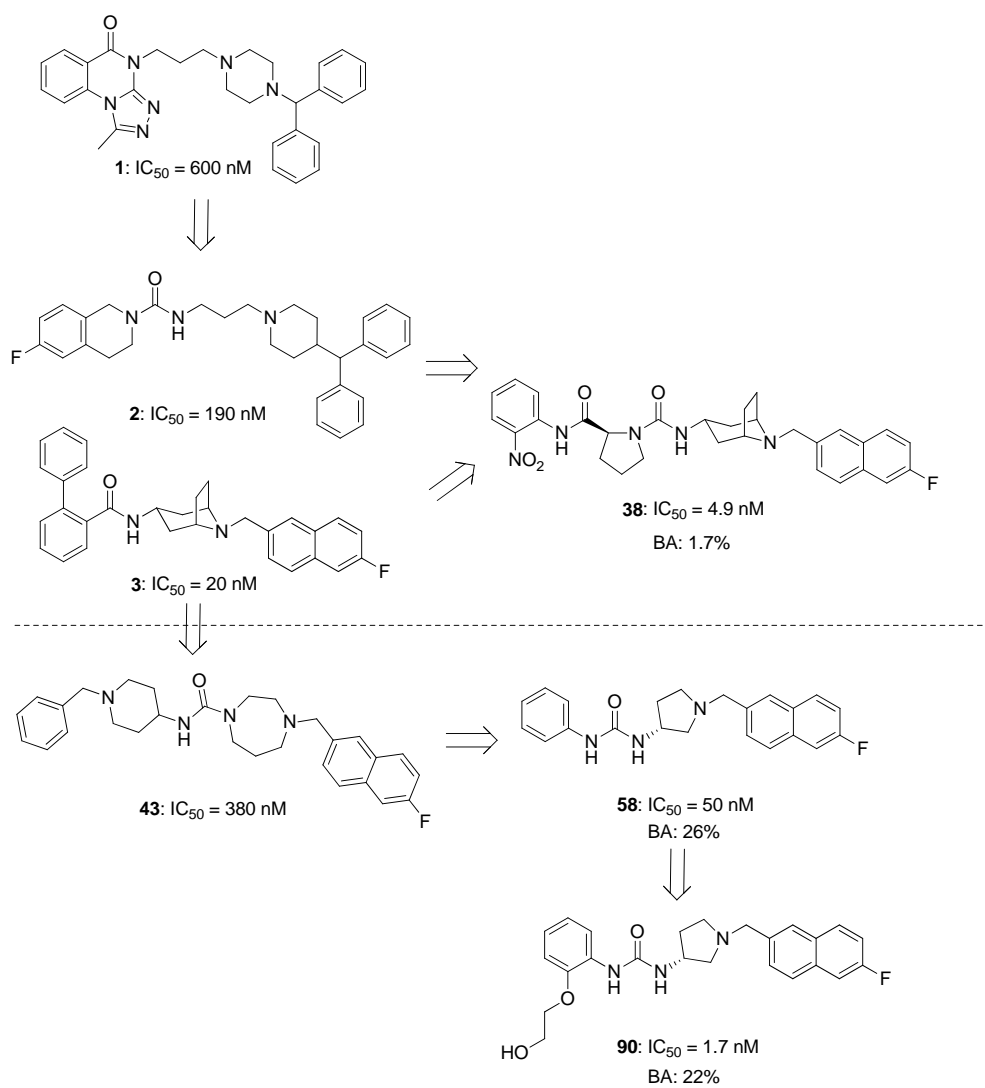


図 9. 第 1 章まとめ

第2章 DPP4 阻害薬の設計および合成研究

第1節 序

ジペプチジルペプチダーゼ 4 (DPP4) は、ペプチドの N 末端からジペプチドを切り出すセリンプロテアーゼの一種である。DPP4 の重要な役割として、グルカゴン様ペプチド 1 (GLP-1) の速やかな不活性化が挙げられる。²² GLP-1 は食後に小腸から分泌されるインクレチンで、その働きはインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制する。また、胃排出速度抑制効果や膵 β 細胞量を増加させる作用を有することが報告されている。²³ DPP4 を阻害すれば、内因性 GLP-1 の不活性化を抑制、すなわちその作用を増強できる²⁴ ことから、DPP4 阻害薬は既存薬に見られるような低血糖や膵 β 細胞の疲弊等の副作用懸念が少ない、2 型糖尿病領域の新しい治療薬候補と考えられた。²⁵ これまでに、様々な DPP4 阻害薬が開発、報告されており、図 10 に示した Sitagliptin^{26,27}、Vildagliptin²⁸、Saxagliptin²⁹、Alogliptin³⁰、Linagliptin³¹ および Teneligliptin³² は、すでに FDA、EMA および日本等で 2 型糖尿病治療薬として承認を受けている。これら DPP4 阻害薬の研究開発と時期を同じくして、筆者は、強力な薬効と経口活性を有する新規 DPP4 阻害薬の創出に取り組んだ。本研究で取得した強力な DPP4 阻害化合物の設計コンセプト、構造活性相関情報および薬理評価結果等について本章で述べる。

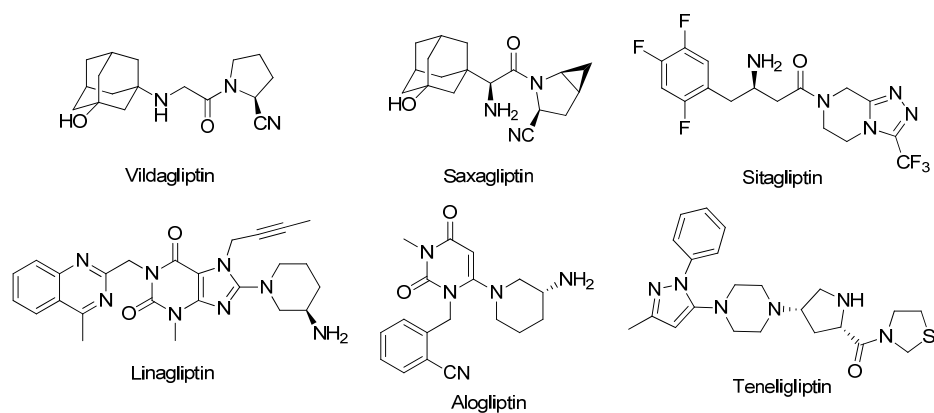


図 10. これまでに上市された DPP4 阻害薬

第2節 設計コンセプト

研究開始当時報告されていた DPP4 阻害薬は、Vildagliptin や Saxagliptin に代表されるニトリル基を有するタイプと、Sitagliptin のような β -アミノ酸タイプの 2 つに大きく分類できた (図 11)。筆者は、前者のニトリル基が生体内蛋白と共有結合し副作用を発現する懸念があるのではないかと考え、後者の β -アミノ酸タイプ Sitagliptin に着目した。腎排泄型であることおよびベルシェイプ型の薬効 (動物モデルの高用量側で薬効減弱) であることを改良ポイントととらえ、1/10 の用量で同等以上の薬効を発現する化合物を当面目指すこととした。Sitagliptin の DPP4 との共結晶 X 線構造解析をみると、^{27a} β -アミノ酸側のトリフルオロフェニル基は疎水性ポケットにはまり、アミノ基およびカルボニル基はそれぞれ水素結合をしている。また、トリアゾロピペラジン部分も複数の水素結合および π - π 相互作用に寄与している。筆者はより広い構造展開性を持つと考えたトリアゾロピペラジン部分の構造変換について主に検討した。まず当該部分構造が寄与している DPP4 との π - π 相互作用を利用するため、アリール基の空間配置が適すると考えた 4-アミノ-4-アリール 6 員環構造を設計した。この設計は、さらに 6 員環内 (Y) やアリール基にヘテロ原子を導入することで、DPP4 との水素結合を付与・検討できる構造である。Y 基として N、O、S、SO₂ を、アリール基として第 3 節でベンジル、フェニル、ピリジン、チアゾール、ベンゾチアゾールを、第 4 節で酵素選択性向上を目指してビアリールを検討した結果を述べる。また、本検討の過程で Y=SO₂ の場合に DPP4 阻害活性がより高いことを見出したが、同時に経口吸収性が低い傾向があったため、阻害活性のみにとらわれず、経口吸収性の向上により *in vivo* における薬効が向上することを狙い、阻害活性が SO₂ より劣るが経口吸収性のよい Y=O を積極的に設計した。

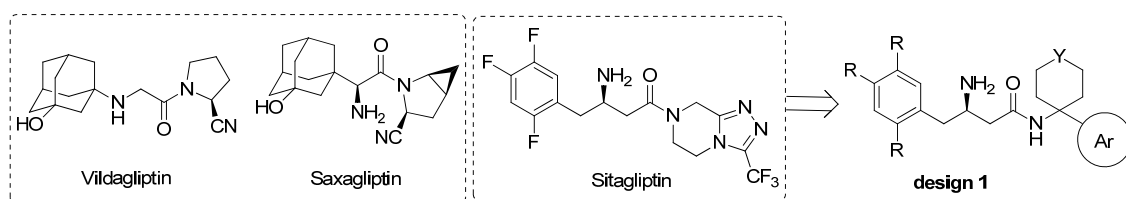
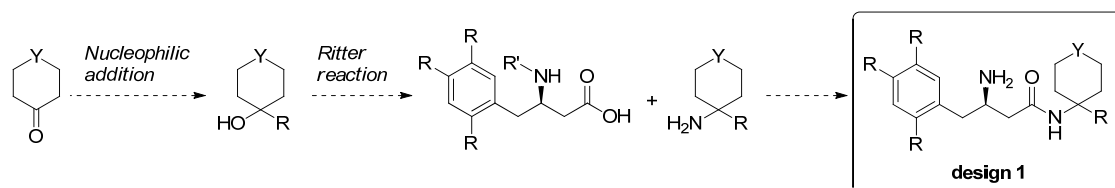


図 11. 化合物設計

第 3 節 ベンゾチアゾール誘導体等の合成と薬理評価

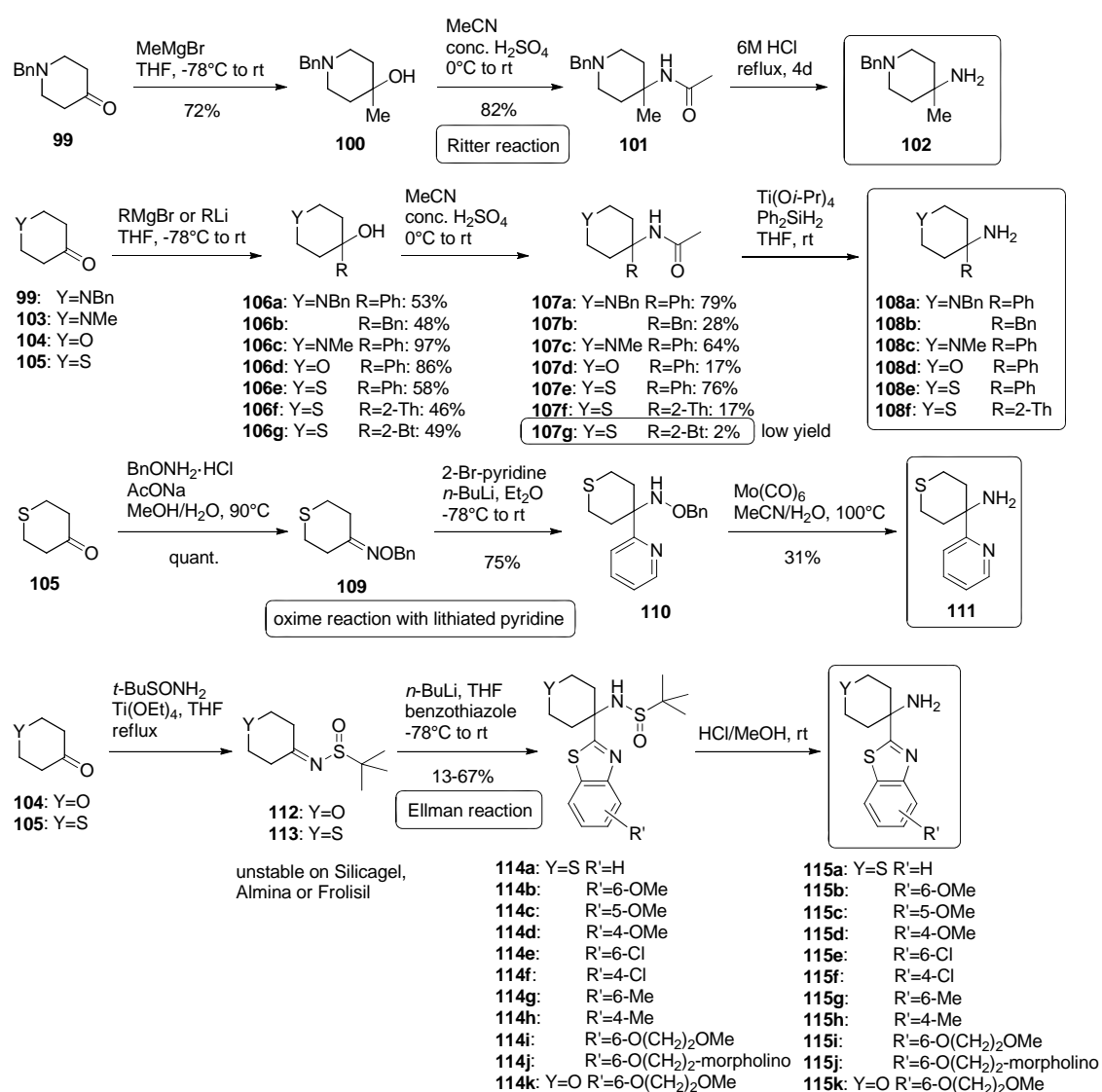
第 2 節で設計した化合物について、スキーム 7 に示す合成ルートを計画した。環状ケトンへの求核付加でアリール基を導入し、Ritter 反応で水酸基をアミノ基に変換した後、 β -アミノ酸と縮合するルートである。



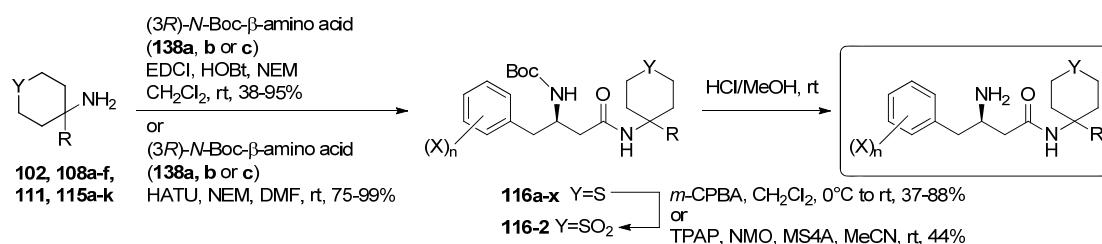
スキーム 7

まず種々の Y 基およびアリール基を有する各種アミン体を準備した（スキーム 8）。ピペリドン **99** にメチルグリニャーを付加させて得た 3 級アルコール **100** を、Ritter 反応でアセトアミド **101** に誘導した。**101** の脱アセチル化反応は強酸還流条件下で長時間行い、アミン **102** を得た。次にケトン **99**、**103**～**105** に対しグリニャー試薬または *n*-ブチルリチウムから調整したアリールリチウムを付加させ、3 級アルコール **106a**～**g** とし、Ritter 反応でアセトアミド **107a**～**g** を得た。R がベンゾチアゾールである **107g** の収率は 2% と非常に低く、この基質の場合はカチオンが十分安定化されないものと考えられた。ベンゾチアゾール体 **107g** 以外のアセトアミドは、チタン／シランの条件³³ 下で脱アセチル化を行い、問題なく目的のアミン体 **108a**～**f** を得ることができた。次に、ピリジル基の導入にはベンゾチアゾール同様 Ritter 反応は適さないことが予想されたため、オキシムを経由するルートを新たに計画した。すなわち、ケトン体 **105** から誘導したベンジルオキシム **109** に対し、2-ピリジルリチウムを付加させて **110** とし、モリブデン錯体を用いた条件³⁴ 下で N-O 結合の還元的開裂を行い、目的のアミン体 **111** を得た。最後に、Ritter 反応が低収率であったベンゾチアゾールの付加について、Ellman 反応^{35,36} を用いることにした。ケトン体 **104** または **105** に対し、テトラエトキシチタン存在下で *t*-ブチルスルフィンアミドを作用させ、Ellman イミン **112** および **113** を得た。これらのイミンはシリカゲルやアルミナ、フロ

リジル上で不安定であったことから、精製せず手早く後処理を行い、次反応に用いた。次にリチオ化した種々のベンゾチアゾール（市販品またはスキーム 9 で合成）をイミンに付加させ、スルフィニアミド体 **114a~k** を得た後、酸性条件下で脱保護し、目的のアミン体 **115a~k** を合成した。以上で準備した種々のアミンは、(3*R*)-*N*-Boc-β-アミノ酸 **138a~c** との縮合反応、続く酸性条件下の脱保護により、最終目的物へと誘導した。目的の Y がスルホン体の場合は、スルフィド体を *m*-CPBA または TPAP³⁷ を用いて酸化し、スルホン体へと変換した。

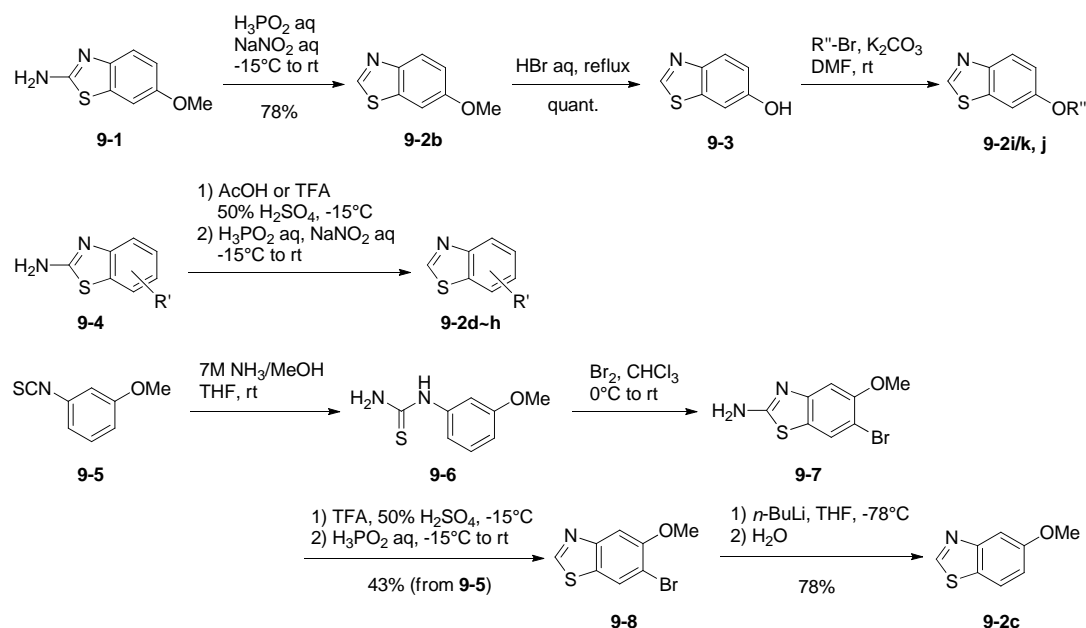


スキーム 8.



スキーム 8 (続き) .

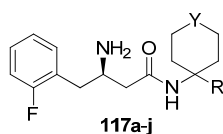
スキーム 8 で用いたベンゾチアゾール類は、市販の 2-アミノベンゾチアゾール **9-1**、**9-4** またはアリールイソチオシアネート **9-5** を原料とし、スキーム 9 にしたがって合成した。2-アミノベンゾチアゾール **9-1** および **9-4** の還元的脱アミノ化は、ジアゾ化後ホスフィン酸と反応させて行い³⁸、**9-2b** および **9-2d~h** を得た。得られた 6-メトキシベンゾチアゾール **9-2b** は、臭化水素酸を用いて脱メチル化を行いヒドロキシベンゾチアゾール **9-3** とし、フェノール性水酸基を各種アルキル化して **9-2i/k** および **9-2j** を得た。5-メトキシベンゾチアゾール **9-2c** の合成は、まずアンモニアを用いてアリールイソチオシアネート **9-5** のアミノリシスを行い、得られたチオウレア **9-6** を臭素で環化^{38c,39} し 2-アミノベンゾチアゾール **9-7** とした。続く脱アミノ化と脱ブロモ化反応により、目的の 5-メトキシ体 **9-2c** を合成した。



スキーム 9.

合成した化合物のうち、まず無置換のアリールまたはヘテロアリール誘導体について、ヒト結腸腺癌由来細胞（Caco-2）から調製した DPP4 を用いて *in vitro* DPP4 阻害活性を評価した。評価結果を表 5 に示す。R をフェニル基に固定し Y の置換基効果を検討したところ（**117b**、**117d**～**g**）、Y が DPP4 阻害活性強度に与える影響は次のようなオーダーとなった：スルフィド（**117f**）＜エーテル（**117e**）＜ベンジルアミン（**117b**）＜メチルアミン（**117d**）＜スルホン（**117g**）。置換基 R としては、アリール基やヘテロアリール基が総じてメチル基の **117a** より高い活性を示した。このことから、設計コンセプトどおり、本誘導体シリーズの芳香環が DPP4 と π - π 相互作用していることが示唆された。Y をスルホンに固定し、R 基を検討した結果（**117g**～**j**）、最も高い活性を示したのは、2-ベンゾチアゾール基を有する化合物 **117j**（IC₅₀= 64 nM）であった。

表 5. 化合物 **117a**～**j** の DPP4 阻害活性.



Compds	Y	R	IC ₅₀ (nM)
117a	NBn	Me	7,800
117b	NBn	Ph	1,000
117c	NBn	Bn	2,200
117d	NMe	Ph	870
117e	O	Ph	2,500
117f	S	Ph	3,300
117g	SO ₂	Ph	570
117h	SO ₂	2-pyridyl	470
117i	SO ₂	2-thiazolyl	190
117j	SO ₂	2-benzothiazolyl	64

ベンゾチアゾール基が良好な活性を示したことから、次に、置換ベンゾチアゾール誘導体 **119**～**132** の DPP4 阻害活性と CYP 代謝安定性を表 6 に示した。表 5 に引き続き、Y は大部分の化合物でスルホンに固定している。まず、DPP4 阻害

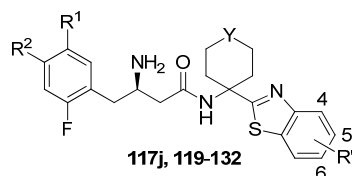
活性についてメトキシ体 **120**～**123** を比較すると、ベンゾチアゾールの置換位置は 4 位<5 位≤6 位の順で活性が向上したことから、その結果が得られた以降の R 基は 6 位で検討している。クロル基を導入した **124** ($IC_{50} = 35$ nM) および **125** ($IC_{50} = 130$ nM) や、メチル基を導入した **126** ($IC_{50} = 70$ nM) および **127** ($IC_{50} = 350$ nM) は、メトキシ基と比較し活性が低かった。表 6 の中で最も DPP4 阻害活性が高かったのは、水素結合部位を多数導入したメトキシエトキシ体 **130** ($IC_{50} = 0.64$ nM) やモルホリノエトキシ体 **132** ($IC_{50} = 0.79$ nM) であった。**130** のメトキシエトキシ基や **132** のモルホリノエトキシ基は、DPP4 と効果的に水素結合していることが推察される。また、 β -アミノ酸部のフェニル基上の置換基 R^1 および R^2 については、過去に報告された SAR と同様、⁴⁰ モノフルオロ体 ($R^1=R^2=H$) の **117j** ($IC_{50} = 64$ nM) および **120** ($IC_{50} = 12$ nM) に比べ、対応するトリフルオロ体 ($R^1=R^2=F$) の **119** ($IC_{50} = 13$ nM) および **121** ($IC_{50} = 2.7$ nM) の活性がより強かった。一方、クロロフルオロ基 ($R^1=Cl$, $R^2=H$) の **130** ($IC_{50} = 0.64$ nM) および **131** ($IC_{50} = 1.9$ nM) は、対応するトリフルオロ基の **128** ($IC_{50} = 1.0$ nM) および **129** ($IC_{50} = 3.6$ nM) より強い活性を示した。筆者の知る限り、この結果は β -アミノ酸部のフェニル基上置換基の SAR に関する新規知見である。

高い DPP4 阻害活性を示した化合物については、*in vitro* ヒト、ラットおよびマウスのシトクロム P450 (CYP) 代謝安定性を評価した (表 6 の最上段は易代謝性標準物質のテストステロン)。⁴¹ 評価を実施した一部化合物では代謝に種差があり、化合物 **128**～**132** はマウスで比較的安定だったが、そのうち **131** はラットで不安定であった。さらに、活性が非常に強い化合物 **130** ($hCLint = 0.0638$ mL/min/mg) および **132** ($hCLint = 0.0928$ mL/min/mg) はヒトで代謝が速いことがわかった。ヒトで最も代謝安定性が良好なのは、化合物 **129** ($hCLint = 0.0219$ mL/min/mg) であった。

ここで追記すると、Y がスルホンの場合、仮に代謝安定性が良好でも、低い膜透過性が原因と考えられる経口吸収性の低さが問題となる傾向があった。そこで、阻害活性のみにこだわらず、全体のバランスを重視し化合物 **129** や **131** では $Y=O$ として設計したところ、筆者の想定どおり、DPP4 阻害活性は対応する

スルホン体の **128** および **130** に劣るものの、次に示す血漿中 DPP4 阻害活性評価や OGTT では、より良好な薬効を示す化合物を見出すことに成功した。

表 6. 置換ベンゾチアゾール誘導体の DPP4 阻害活性と CYP 代謝安定性.



Compds	R ¹	R ²	Y	R'	Human DPP4 IC ₅₀ (nM)	CL _{int} (mL/min/mg) ^a		
						Human	Rat	Mouse
Testosterone	-	-	-	-	-	0.1093	0.3756	0.3126
117j	H	H	SO ₂	H	64	0.0346	0.0734	ND
119	F	F	SO ₂	H	13	0.0399	0.0644	ND
120	H	H	SO ₂	6-OMe	12	0.0262	0.0515	ND
121	F	F	SO ₂	6-OMe	2.7	0.0323	0.0423	ND
122	F	F	SO ₂	5-OMe	3.3	ND	ND	ND
123	H	H	SO ₂	4-OMe	270	ND	ND	ND
124	H	H	SO ₂	6-Cl	35	ND	ND	ND
125	H	H	SO ₂	4-Cl	130	ND	ND	ND
126	H	H	SO ₂	6-Me	70	ND	ND	ND
127	H	H	SO ₂	4-Me	350	ND	ND	ND
128	F	F	SO ₂	6-OCH ₂ CH ₂ OMe	1.0	0.0466	0.0219	0.0341
129	F	F	O	6-OCH₂CH₂OMe	3.6	0.0219	0.0496	0.0221
130	Cl	H	SO ₂	6-OCH ₂ CH ₂ OMe	0.64	0.0638	0.0315	0.0330
131	Cl	H	O	6-OCH ₂ CH ₂ OMe	1.9	0.0342	0.0981	0.0286
132	F	F	SO ₂	6-OCH ₂ CH ₂ -morpholino	0.79	0.0928	0.0260	0.0345

^aND = No data.

化合物 **129** が優れた DPP4 阻害活性を有し、かつヒト代謝安定性に優れていたため、*in vivo* 試験の実施可能性を判断するために、経口投与後のラット血漿中 DPP4 活性を測定した。その結果、化合物 **129** は血漿中 DPP4 活性を用量依存的に阻害し、その ID₅₀ 値は 2.7 mg/kg であった。

化合物 **129** の *ex vivo* における DPP4 阻害活性が確認できたことを受け、次に経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を実施した。その結果を図 12 に示す。化合物 **129** を 30 mg/kg の用量で ICR マウスに経口投与すると、グルコース負荷による血糖上昇が抑制された。この結果から、ベンゾチアゾール体 **129** は、DPP4 阻害活性による強い糖尿病治療効果を有することが明らかとなった。

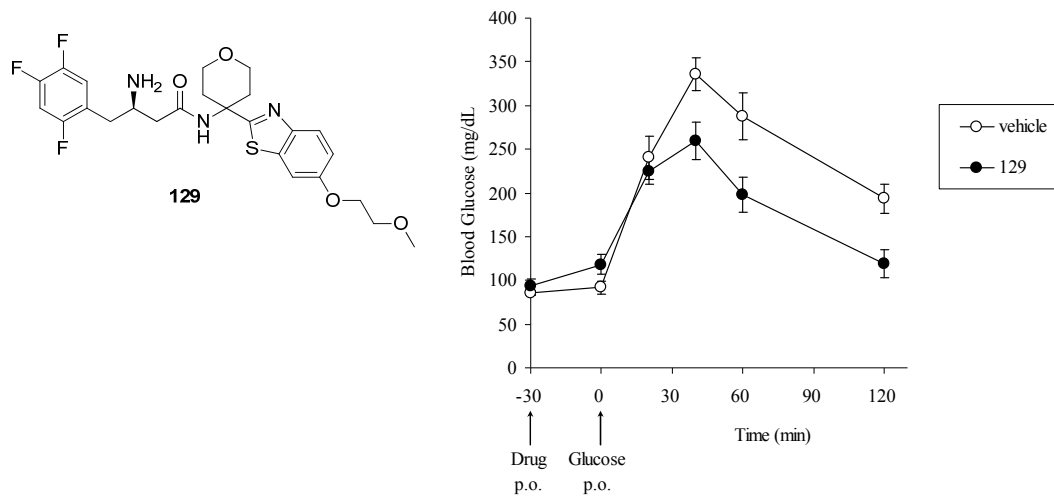


図 12. 化合物 **129** とその ICR マウスにおける OGTT 薬効

第 4 節 ビアリール誘導体の合成と薬理評価

第 3 節で、強い DPP4 阻害活性と良好な代謝安定性を有し、OGTT で強力な薬効を示すベンゾチアゾール体 **129** を見出した。ところで DPP4 は、いくつかの他のセリンプロテアーゼと構造的に類似している。目指す阻害薬は DPP4 特異的に結合することが必要だが、特に DPP8、DPP9 および QPP に対する選択性が重要である。⁴² これら酵素を阻害した場合の副作用の懸念が報告されているためである。⁴³ 第 3 節で検討した化合物群は、強力な薬効を示したものの、これらの酵素に対する選択性が十分でなかった。このため、選択性の向上を目指しつつ活性維持または向上が期待できる化合物として、ベンゾチアゾールに近い構造のビアリール誘導体を設計、検討した (図 13)。

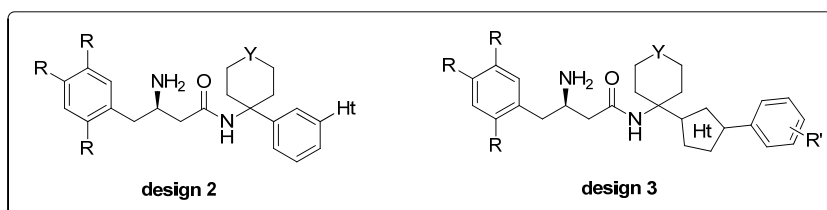
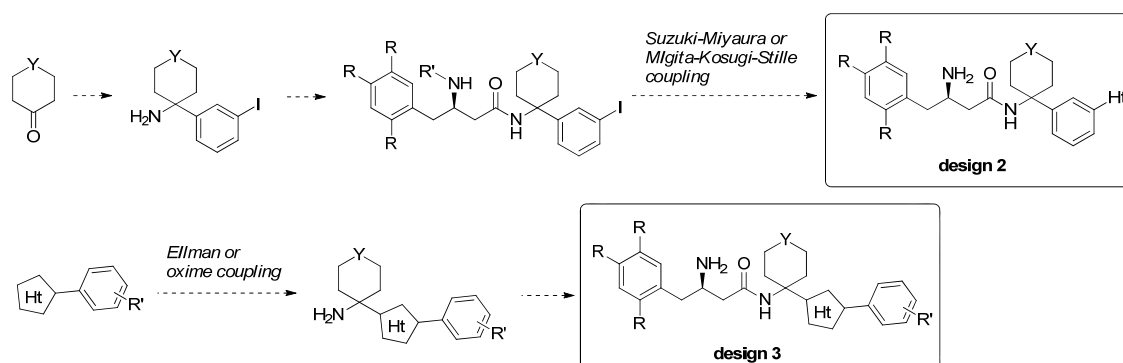


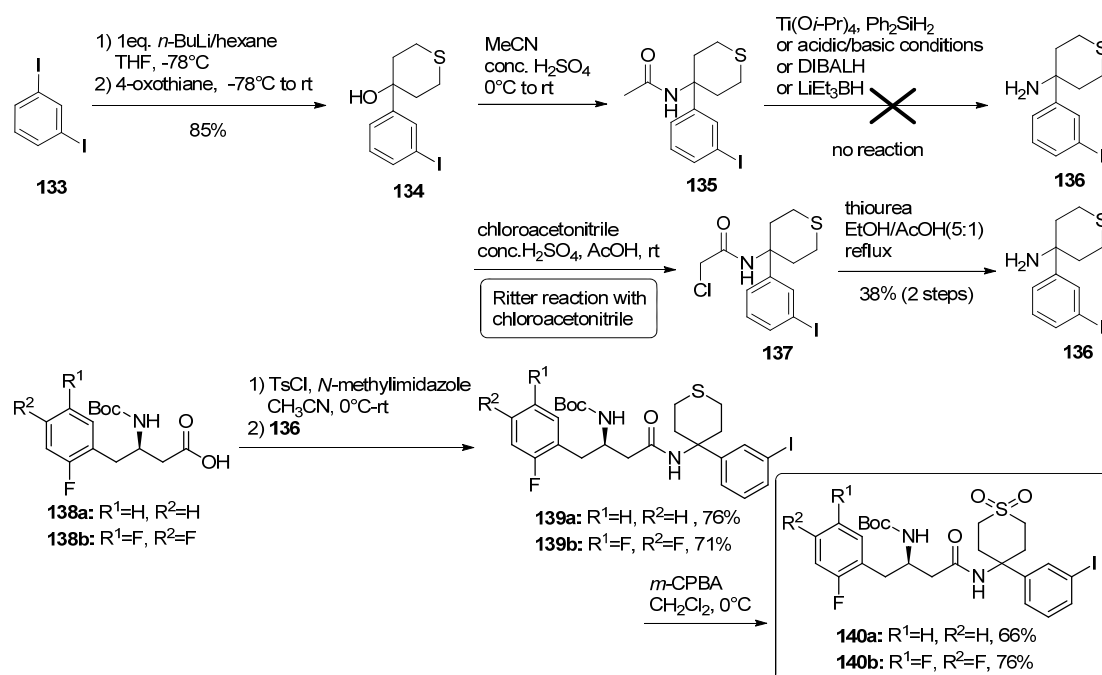
図 13. ビアリール誘導体の設計

図 13 に示した設計化合物の合成ルートを、スキーム 10 のように計画した。設計化合物 2 の合成は、ヨウ化ベンゼンをケトンに付加し、得られた 3 級アルコールをアミンとし、 β -アミノ酸と縮合しカップリング前駆体とした後、最後に鈴木-宮浦カップリングまたは右田-小杉-Stille カップリングでアゾール等を導入するルートである。途中の前駆体まで、共通の中間体として進められるメリットがある。設計化合物 3 の合成は、置換アゾールを合成した後、第 3 節でも用いた Ellman 反応またはオキシム付加反応によりアミンとした後、 β -アミノ酸と縮合するルートである。



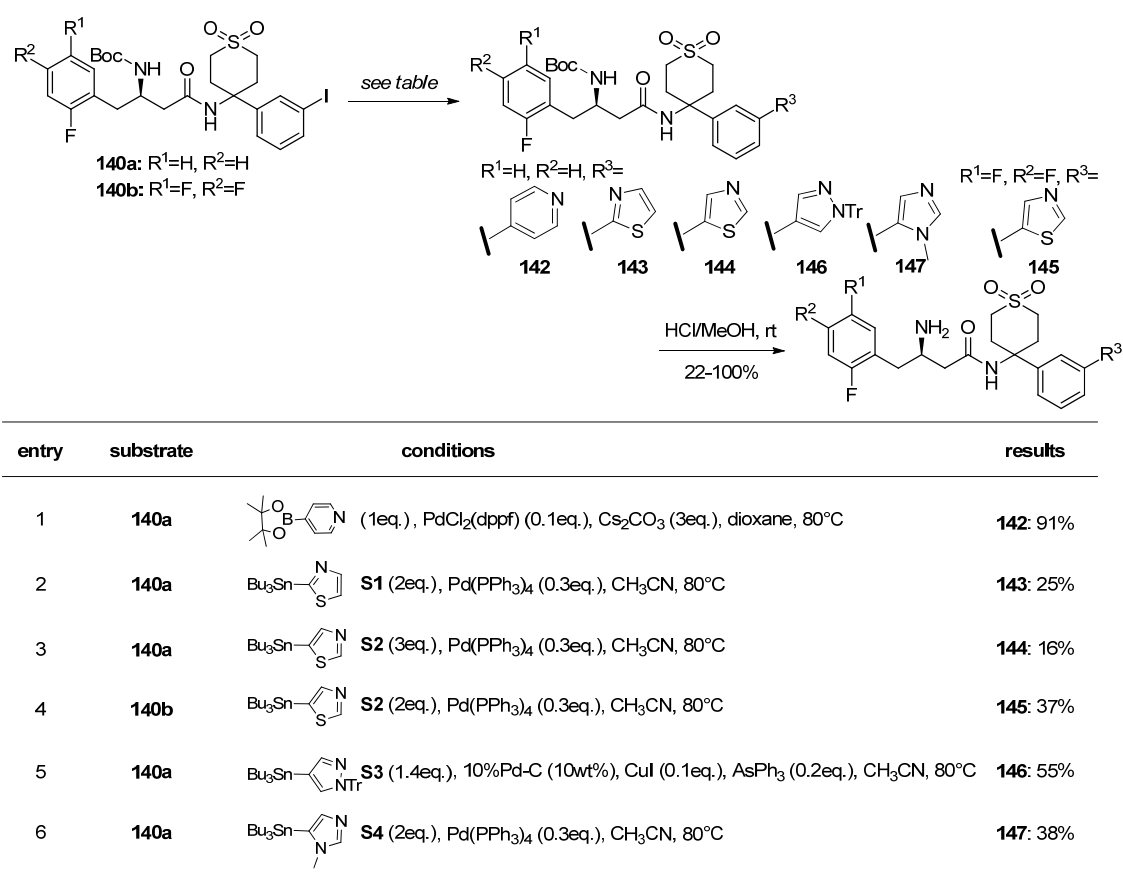
スキーム 10

実際の合成をスキーム 11 に示した。ジヨードベンゼン **133** をリチオ化し 4-オキソチアンに付加させて 3 級アルコール体 **134** とし、アセトニトリルと Ritter 反応を行い、アセトアミド体 **135** を得た。ところが **135** の脱アセチル化は様々な反応条件を検討しても進行しない、または脱離生成物を与えるのみであった。そこで、チオウレアで脱保護できるクロロアセトニトリルを用いた Ritter 反応⁴⁴ を利用することにした。Ritter 反応で得られたクロロアセトアミド体 **137** の脱クロロアセチル化は期待どおり進行し、目的のアミン体 **136** を得ることができた。アミン **136** は β -アミノ酸 **138** と縮合し、*m*-CPBA を用いて酸化し、カップリング前駆体 **140** を得た。



スキーム 11.

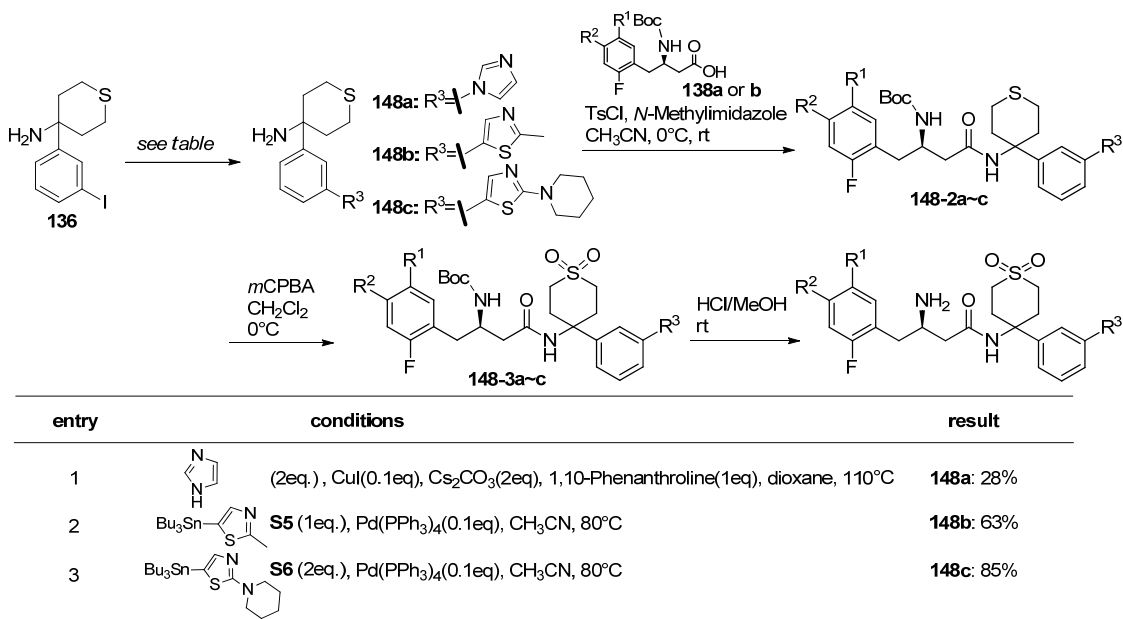
スキーム 11 で合成したヨウ化フェニル体 **140** に対し、カップリング反応を行った結果をスキーム 12 に示した。エントリー1 では市販のジオキサボロランピリジンと鈴木－宮浦反応を行い、ピリジル体 **142** を得た。エントリー2～6 では、別途合成した各種スズ化アゾール誘導体⁴⁵ **S1**～**4** と右田－小杉－Stille 反応を行い、アゾール体 **143**～**147** を得た。カップリングで得られた各生成物は、脱 Boc 化して最終化合物へと誘導した。



スキーム 12.

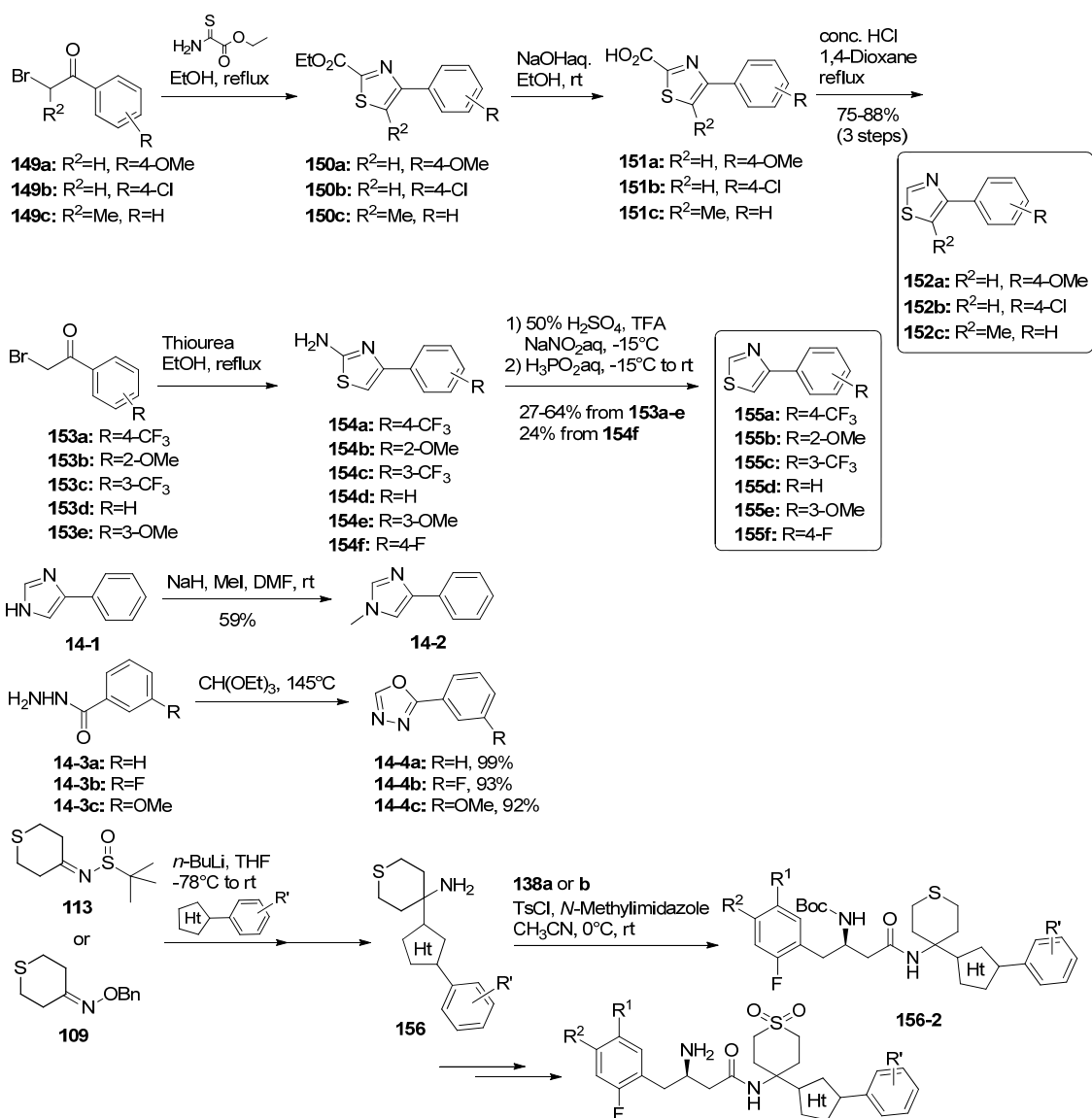
一方、スキーム 11 で合成したアミン体 **136** に対し、直接アゾールをカップリングするルートも試行した (スキーム 13)。エントリー1 では、銅触媒を用いる Buchwald カップリング⁴⁶ によりイミダゾールを導入、エントリー2,3 では、スズ化チアゾール誘導体 **S5** または **6** を右田－小杉－Stille カップリングし、その後

β -アミノ酸との縮合、酸化、脱保護を行うことで、最終目的物を得た。



スキーム 13.

続いて、設計化合物 3 の合成をスキーム 14 に示した。まず、市販されていない置換フェニルアゾールの合成を行った。フェニルチアゾール誘導体は、2-ブロモ-1-フェニルエタノンから 2 つのルートで合成した。すなわち、1 つ目のルートでは、2-ブロモ-1-フェニルエタノン誘導体 **149** をアミノチオキソアセテートと環化させてチアゾール-2-カルボキシレート **150** とし、加水分解して **151** とした後、脱炭酸させ、目的のフェニルチアゾール体 **152** を得た。2 つ目のルートでは、2-ブロモ-1-フェニルエタノン誘導体 **153** をチオウレアと環化させて得たアミノチアゾール **154** を、還元的に脱アミノ化し、^{47,48} フェニルチアゾール体 **155** を合成した。メチルフェニルイミダゾール **14-2** はフェニルイミダゾール **14-1** のメチル化で、オキサジアゾール **14-4a~c** はベンゾヒドラジン **14-3** の環化⁴⁹ で、それぞれ合成した。合成したこれらのフェニルアゾール誘導体をリチオ化し、第 3 節でも用いたイミン **113** またはオキシム **109** と Ellman 反応またはオキシム付加反応を行い、得られたアミン体 **156** を β -アミノ酸と縮合して、最終目的物を合成した。



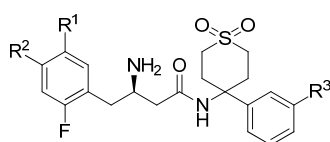
スキーム 14.

以上で合成したビアリアル誘導体のうち、まず 4-フェニルジオキソチアン誘導体の DPP4 阻害活性および QPP, DPP8, DPP9 に対する酵素選択性を表 7 に示した。無置換フェニル体 **157** (IC₅₀ = 0.083 μM) に比べ、イミダゾリルフェニル体 **158** (IC₅₀ = 0.012 μM) は 7 倍に DPP4 阻害活性が向上した。また無置換フェニル体 **117g** (IC₅₀ = 0.57 μM) に比べメチルイミダゾリルフェニル体 **164** (IC₅₀ = 0.084 μM) も 7 倍の DPP4 阻害活性を示した。2-チアゾリルフェニル誘導体 **160** (IC₅₀ = 0.39 μM) は無置換フェニル体 **117g** に比べて活性がほぼ変わらなかったのに対

し、5-チアゾリルフェニル誘導体 **161** ($IC_{50} = 0.041 \mu M$) は **156** より 14 倍活性が向上した。さらにトリフルオロ β -アミノ酸に変換すると、5-チアゾリルフェニル誘導体 **162** は $IC_{50} = 0.0078 \mu M$ と強力な阻害活性を示した。その他、ピリジルフェニル体 **159** ($IC_{50} = 0.49 \mu M$)、4-ピラゾリル体 **163** ($IC_{50} = 0.33 \mu M$)、メチル-5-チアゾリル体 **165** ($IC_{50} = 0.28 \mu M$)、ピペリジル-5-チアゾリル体 **166** ($IC_{50} = 0.25 \mu M$) では大きな置換基効果は見られなかった。

酵素選択性については、フェニル体 **117g** および **157** では 100 倍に満たなかったが、それ以外の、ヘテロ環を置換し、DPP4 阻害活性がある程度高い化合物については、100 倍以上の選択性があることがわかった。

表 7. 4-フェニルジオキソチアン誘導体の DPP4 阻害活性と選択性



Compound	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ (μM) ^a			
				DPP4	QPP	DPP8	DPP9
117g	H	H	H	0.57	28.4	49.0	9.0
157	F	F	H	0.083	6.7	13.6	3.0
158	F	F	1-imidazolyl	0.012	4.6	5.0	1.7
159	H	H	4-pyridyl	0.49	ND	ND	ND
160	H	H	2-thiazolyl	0.39	ND	ND	ND
161	H	H	5-thiazolyl	0.041	ND	ND	ND
162	F	F	5-thiazolyl	0.0078	1.7	6.3	0.94
163	H	H	4-pyrazolyl	0.33	ND	ND	ND
164	H	H	1-methyl-5-imidazolyl	0.084	34.6	45.4	11.2
165	H	H	2-methyl-5-thiazolyl	0.28	ND	ND	ND
166	H	H	2-piperidyl-5-thiazolyl	0.25	ND	ND	ND

^aND = No data.

次に、4-フェニルアゾリルジオキソチアン誘導体の DPP4 阻害活性と酵素選択性を表 8 に示した。**117g** および **117i** は選択性の比較対象として載せた。チアゾリル基にフェニル基を置換すると、**168** ($IC_{50} = 0.060 \mu M$) のように良好な DPP4 阻害活性を示した。この化合物の β -アミノ酸部をトリフルオロ基に変換すると、**169** のように $IC_{50} = 0.016 \mu M$ と強力な DPP4 阻害活性を示した。さらに、フェニ

ルチアゾリル基のフェニル上に置換基を導入した **170**~**177** では、3-メトキシ基の **170** ($IC_{50} = 0.024 \mu M$) で約 3 倍の活性向上がみられたが、本化合物はヒト血漿中の DPP4 阻害活性が低かったことから、以降の高次評価には進めなかった。オキサジアゾリル誘導体 **178**~**180** は β -アミノ酸部をトリフルオロ基で固定しているものの、チアゾリル基に比べ高い DPP4 阻害活性を示さなかった。

また、**117g** および **117i** を比較すると明らかなように、酵素選択性はフェニル基よりアゾール基で高い。先の表 7 でも、フェニル基にヘテロアリアル基を置換すると選択性が向上する傾向がみられた。これらの知見から、本化合物シリーズにおいて、フェニル基のような π - π 相互作用にのみ寄与する置換基は、比較的広く酵素に相互作用しやすく、アゾール基のように水素結合にも寄与する置換基が DPP4 特異性を担う可能性がある。DPP4 阻害活性が高い化合物 **168**~**170** および **177** は、DPP4 に対し 100 倍以上の酵素選択性を示した。

表 8. 4-フェニルアゾリルジオキソチアン誘導体の DPP4 阻害活性と選択性

Compound	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ (μM) ^a			
				DPP4	QPP	DPP8	DPP9
117g	H	H	Ph	0.57	28.4	49.0	9.0
117i	H	H	2-thiazolyl	0.19	85.2	45.8	37.6
168	H	H	4-phenylthiazol-2-yl	0.060	22.0	9.6	8.6
169	F	F	4-phenylthiazol-2-yl	0.016	2.7	4.1	7.7
170	H	H	4-(3-methoxyphenyl)thiazol-2-yl	0.024	8.6	16.0	7.0
171	H	H	4-(4-methoxyphenyl)thiazol-2-yl	0.67	ND	ND	ND
172	F	F	4-(2-methoxyphenyl)thiazol-2-yl	0.059	ND	ND	ND
173	F	F	4-(4-chlorophenyl)thiazol-2-yl	1.1	ND	ND	ND
174	F	F	4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thiazol-2-yl	0.11	ND	ND	ND
175	F	F	4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)thiazol-2-yl	0.19	ND	ND	ND
176	H	H	4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-yl	0.10	29.4	9.2	8.8
177	H	H	5-methyl-4-phenylthiazol-2-yl	0.072	45.4	20.9	17.4
178	F	F	5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl	0.094	ND	ND	ND
179	F	F	5-(3-fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl	0.055	ND	ND	ND
180	F	F	5-(3-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl	0.050	ND	ND	ND
181	F	F	1-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl	0.16	ND	ND	ND

^aND = No data.

表 7 および表 8 で、高い DPP4 阻害活性と酵素選択性を示し、かつヒトおよびマウスにおいて十分な代謝安定性を有していた 3 化合物、イミダゾリルフェニル体 **158**、チアゾリルフェニル体 **162** およびフェニルチアゾール体 **169** について、経口投与後のマウス血漿中 DPP4 活性を評価した。その結果、**158** の 100 mg/kg、**162** の 30 mg/kg のそれぞれの投与による血漿中 DPP4 阻害活性は認められなかった。この原因は、両化合物のバイオアベイラビリティが低かったためと考えられる。一方、フェニルチアゾール体 **169** は、マウス血漿中で用量依存的に DPP4 阻害活性を示した。

最後に化合物 **169** について、血糖上昇抑制作用を評価するため、マウス OGTT を実施した (図 14)。化合物 **169** を 1, 3, または 10 mg/kg の用量で ICR マウスに経口投与したところ、グルコース負荷による血糖上昇は用量依存的に抑制された。化合物 **169** は、第 4 節で OGTT を行ったベンゾチアゾール体 **129** より低用量で OGTT において薬効を示すことがわかった。さらに、この薬効はベルシェイプ型にならないことが確認できた。以上のことから、フェニルチアゾール誘導体 **169** は、優れた DPP4 阻害活性を示す糖尿病治療薬として有望であることが示された。

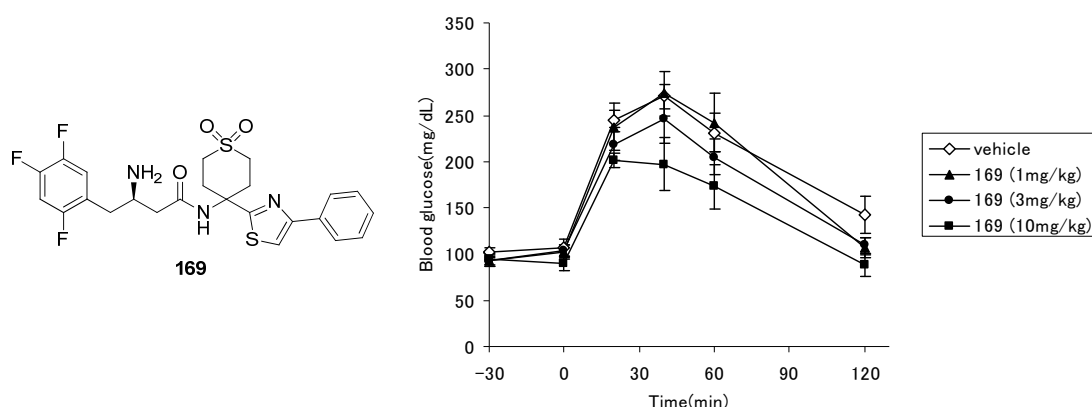


図 14. フェニルチアゾール誘導体 **169** とそのマウス OGTT における薬効

第5節 小括

第2章では、糖尿病治療薬として有望な DPP4 阻害薬の創出に向けた検討に関して、化合物の設計コンセプト、合成方法および薬理評価結果とそれらに対する考察を述べた。DPP4 阻害薬 Sitagliptin の構造に着目し、腎排泄型であることおよびベルシェイプ型の薬効を改良ポイントととらえ、広い構造展開が可能と考えたトリアゾロピペラジン部分の変換を検討した。DPP4 との相互作用様式を検討できるように、種々のアリール基、ヘテロアリール基を導入できる 4-アミノ 6 員環構造を設計した。第3節で述べたように、6 員環としてはジオキソチアン、その4位アリール基としてはベンゾチアゾールの場合に強い DPP4 阻害活性が見られた。さらにベンゾチアゾールに対する置換基効果を検討し、6-メトキシエトキシ基が活性および代謝安定性の面で優れていることを明らかにした。この検討では、6 員環を高活性なジオキソチアンに固定していたが、経口吸収性の課題が徐々に明らかになった際に、活性を多少犠牲にしても経口吸収性を上げることがゴールへの近道と考え、代替構造としてテトラヒドロピランを適用した化合物を設計、合成したところ、OGTT で強い薬効を示すベンゾチアゾール誘導体 **129** を見出すことに成功した。しかし化合物 **129** は酵素選択性が十分でなかったため、第4節では、より選択的な化合物を目指し、ベンゾチアゾールからビアリール（フェニルアゾール、アゾリルフェニル）への変換を検討した結果、フェニルチアゾール誘導体 **169** を見出すことができた。マウス OGTT において、フェニルチアゾール体 **169** はベンゾチアゾール体 **129** より低用量の投与で薬効を示し、さらにその薬効はベルシェイプにならないことから、優れた DPP4 阻害活性を有する糖尿病治療薬として有望であることを明らかにした。

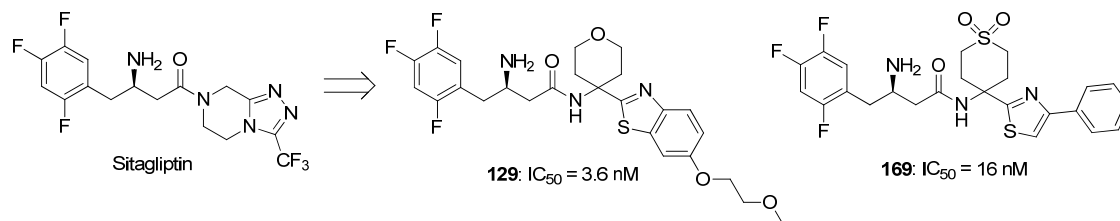


図 15 第2章まとめ

第3章 CK2 阻害薬の設計および合成研究

第1節 序

プロテインキナーゼ CK2 (カゼインキナーゼ II) は、非常によく保存された多面発現性プロテインキナーゼであり、300 以上の基質が知られているが、その大部分はシグナル伝達遺伝子発現および転写関連機能に参与している蛋白である。⁵⁰⁻⁵⁵ CK2 はユビキタスなヘテロ四量体セリン/スレオニンプロテインキナーゼで、2 つの α または α' 触媒的サブユニットと 2 つの β 調節サブユニットから成っている。CK2 は細胞分裂、細胞分化、胚形成の間に活性化され、細胞外成長因子と核応答間のシグナル伝達に重要な役割を持っている。CK2 の過剰発現および活性化は多くの癌種で報告されてきたが、⁵⁶⁻⁵⁹ CK2 蛋白の調節が、炎症性疾患、⁶⁰ 疼痛、⁶¹ ウイルス感染⁶² 等に深く関与していることが報告されており、CK2 阻害薬は癌以外の疾患にも医薬品として有望であることが示唆されている。山田らは、cDNA マイクロアッセイの結果から CK2 が炎症性腎障害の進展に重大な役割を担っていることを報告した。⁶³ すなわち、CK2 α に対するアンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドまたは低分子 CK2 阻害薬エモジン (図 16) をラット糸球体腎炎モデルに投与すると、腎病理学的に進行が抑制された。これら背景を基に、筆者は腎炎治療薬として新規 CK2 阻害薬の探索研究を開始した。

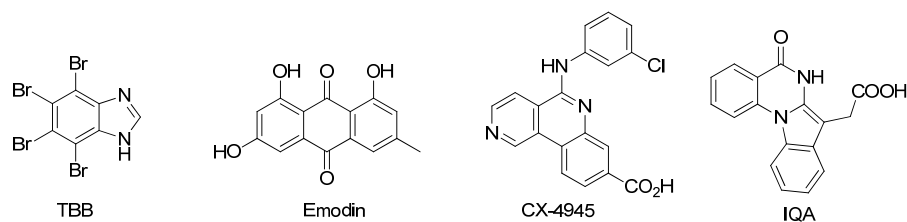


図 16. 代表的な CK2 阻害薬

第2節 設計コンセプト

代表的な CK2 阻害薬を図 16 に示した。エモジン ($IC_{50} = 2 \mu M$)⁶⁴ のようなフラボノイド類は高い CK2 阻害活性を示すが、選択性に欠けている。四臭化ベンズイミダゾール (TBB)⁶⁵ のようなポリハロゲン化ヘテロアリアル誘導体は、CK2 基礎研究のツールとして有用なエモジンと比べて高い CK2 阻害活性と選択性を持つが、毒性のため医薬品としての利用には適していない。Vangrevelinghe らが報告した IQA⁶⁶ は、ハイスループットドッキングスタディを通して見出された、新規骨格の CK2 阻害薬である。IQA は $IC_{50} = 80 \text{ nM}$ の強い CK2 阻害活性を示すが、水中で分解するため医薬品として利用できない。CX-4945⁶⁷ は癌治療薬として臨床試験に進んだ唯一の CK2 阻害薬である。

筆者は、図 17 に示すように IQA の構造を参考にし、そのピリミジンを開環することで 3-酢酸インドリルアリアル構造を設計した。そして 3-酢酸インドリルアリアル化合物のライブラリースクリーニングを行い、強い CK2 阻害活性を持つ化合物 **182** ($IC_{50} = 300 \text{ nM}$) を見出した。⁶⁸ なお鈴木らは、3-酢酸ピロールと一置換アニリンを持つ 2,6-二置換ピラジン誘導体が阻害活性を示すことを報告している。⁶⁹ 化合物 **182** はジカルボン酸であり、JP1 への溶解性が低く、またバイオアベイラビリティが低かったことから、その改善および CK2 阻害活性の向上を目指し、モノカルボン酸体を設計した。第 3 節では、2,6-二置換ピラジンの両置換基の検討について、第 4 節では、第 3 節で見出したインダゾール体への置換基導入効果の検討についてそれぞれ述べる。

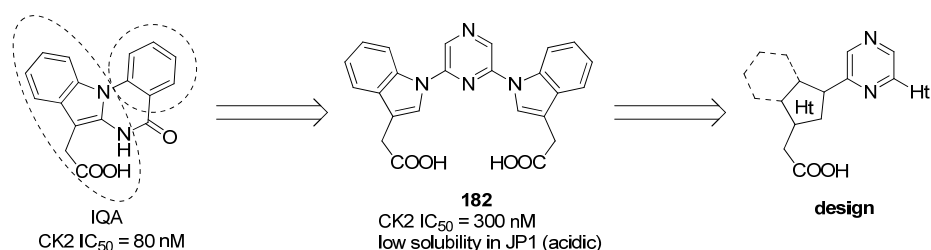
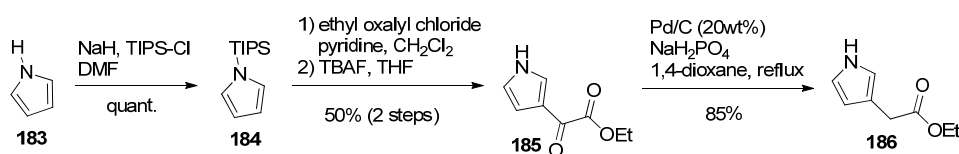


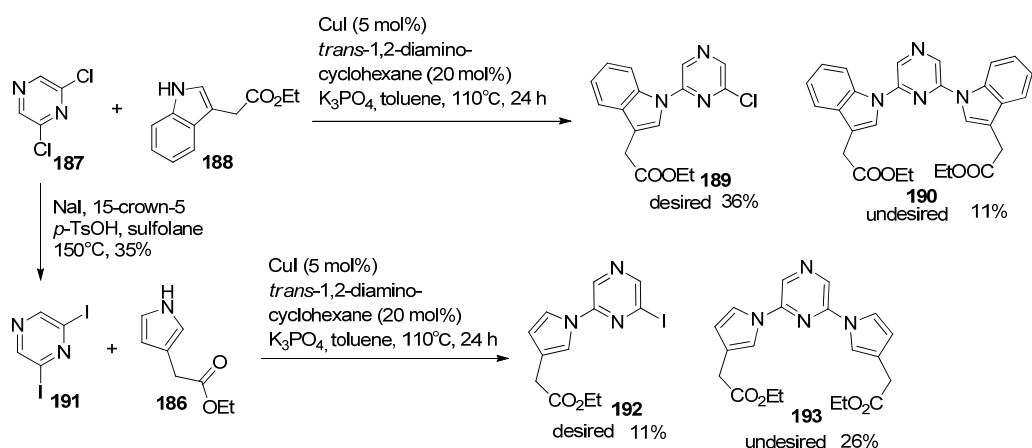
図 17. 設計コンセプト

第3節 ヘテロ環を変換したピラジン誘導体の合成と薬理評価

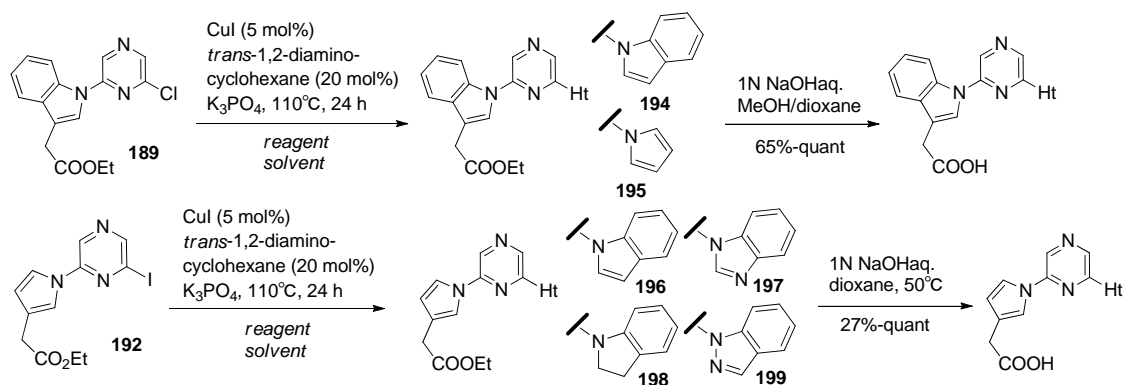
スキーム 15 および 16 に示すように、化合物 **200**～**205** (構造は表 9 に記載) は、銅触媒による 2,6-ジヨードピラジンの連続 *N*-アリール化を経由して合成した。スキーム 15 には、1 回目の *N*-アリール化反応まで示した。まず、3-酢酸エチルピロール **186** の合成は、ピロール **183** から 4 ステップで行った。ピロール **183** の窒素を TIPS 基で保護して **184** とした後、エチルオキサレート基を 3 位選択的に導入し、TIPS 基をはずして良好な収率で **185** を得た。ピロールグリオキサレート **185** に対し NaH_2PO_4 存在下で移動型水素化反応⁷⁰ を行い、目的の 3-酢酸エチルピロール **186** を得た。1 回目の *N*-アリール化は、3-酢酸エチルインドール **188** または 3-酢酸エチルピロール **186** に対し、Buchwald らが報告した方法⁴⁶ に従い、*trans*-1,2-シクロヘキサンジアミンおよびヨウ化銅による触媒を用いて行った。3-酢酸エチルピロール **186** の場合は、反応性向上のため 2,6-ジクロロピラジン **187** を 2,6-ジヨードピラジン **191** に変換してカップリングに用いた。⁷¹ 目的のモノカップリング体 **189** および **192** は、ダイマー **190** および **193** とシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで容易に分離できた。2 回目の *N*-アリール化は、スキーム 16 に示すように、市販のヘテロアリール (インドール、ピロール、ベンズイミダゾール、インドリン、インダゾール) を用いて 1 回目と同様の条件で行い、2,6-二置換ピラジン誘導体を得た。インドリンの場合のみ、パラジウム触媒の反応条件を用いた。なお、ヨードピラジン体 **192** はトルエンへの溶解性が低かったため、反応溶媒としてジオキサンを用いた。2 回目のカップリング後、塩基性条件下で加水分解を行い、最終目的物 **200**～**205** を合成した。



スキーム 15



スキーム 15 (続き)



entry	substrate	reagent (1.2 eq)	solvent	results
1	189	indole	toluene	194 : 41%
2	189	pyrrole	toluene	195 : 24%
3	192	indole	dioxane	196 : 83%
4	192	benzimidazole	dioxane	197 : 51%
5*	192	indoline	dioxane	198 : 73%
6	192	indazole	dioxane	199 : 86%

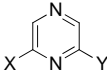
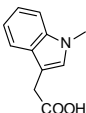
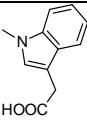
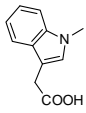

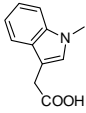









*インドリンの場合のみ、Pd₂(dba)₃, dppf, Cs₂CO₃, 110°C, 24 h

スキーム 16.

合成したピラジン誘導体 **200**～**205** の酵素評価系における CK2 阻害活性を表 9 に示した。ジカルボン酸 **182** (IC₅₀ = 300 nM) から 1 つの酢酸ユニットを除去したモノカルボン酸 **200** (IC₅₀ = 500 nM) でも、CK2 阻害活性は維持されることがわかった。また、Y 基のインドールから縮環ベンゼンを除去すると、**201** (IC₅₀ = 3000 nM) のように活性が大きく低下した。一方、X 基の酢酸インドールから縮環ベンゼンを除去すると、ピロール酢酸体 **202** (IC₅₀ = 100 nM) のように活性は

むしろ向上した。これらの結果から、化合物 **202** が CK2 阻害活性発現に必要な最小構造であることが明らかになった。Y 基のヘテロアリーの SAR は、**202** ~**205** により示されている。すなわち、ベンズイミダゾール体 **203** および非芳香環のインドリン体 **204** では CK2 阻害活性がインドール体 **202** とほぼ変わらないが、インダゾールを導入した **205** では CK2 阻害活性がインドール体 **202** の 3 倍に向上した。したがって、化合物 **182** が有する 2 つの 3-酢酸インドール基を変換することで、より高活性で単純な構造のインダゾール体 **205** を見出すことができた。

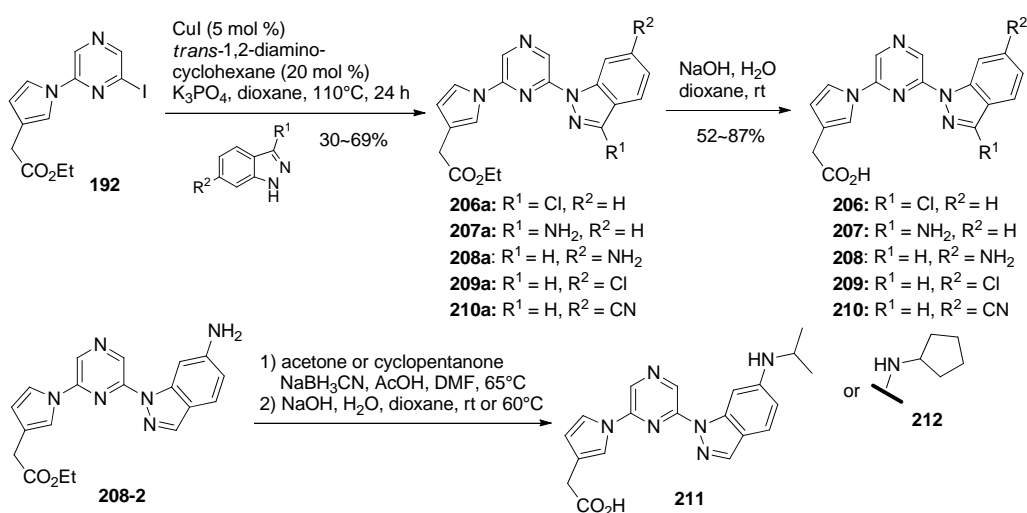
表 9. ヘテロ環を変換した 2,6-二置換ピラジン誘導体の CK2 阻害活性

			
Compound	X	Y	CK2 ^a IC ₅₀ , nM
182			300
200			500
201			3000
202			100
203			100
204			50
205			30

^a Values are the mean of two or more separate experiments.

第 4 節 置換インダゾールピラジン誘導体の合成、薬理評価およびドッキング スタディ

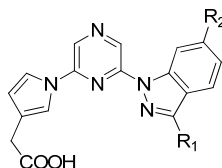
CK2 阻害活性をさらに向上させるため、第 3 節で見出した化合物 **205** のインダゾール基上への置換基効果を検討した。置換インダゾール体の合成をスキーム 17 に示した。ヨードピラジン誘導体 **192** に、種々の 3 位または 6 位置換インダゾールを Buchwald カップリングで導入し、加水分解反応を経て最終目的化合物 **206**~**210** を得た。さらに、6-アミノインダゾールエステル体 **208-2** に対して、アセトンまたはシクロペンタノンを用いた還元的アミノ化を行い、加水分解してアミノアルキル体 **211** および **212** を合成した。





スキーム 17.

スキーム 17 で合成した各種置換インダゾール誘導体 **206**~**212** について、酵素評価系および細胞評価系における CK2 阻害活性を表 10 に示した。 R_1 のクロロおよびアミノ基、ならびに R_2 のアミノ、クロロ、シアノ基は、無置換体 **205** に比べ、酵素評価系の CK2 阻害活性を少し向上させた。一方、シクロペンチルアミン体 **211** およびイソプロピルアミン体 **212** は、酵素評価系および細胞評価系の両方において、高い CK2 阻害活性を示した。

表 10. 置換インダゾール誘導体の CK2 阻害活性



Compound	R ₁	R ₂	CK2 ^a (enzyme) IC ₅₀ , nM	CK2 ^a (cell) IC ₅₀ , μM
205	H	H	30	N.D.
206	Cl	H	12	30
207	NH ₂	H	8.0	15
208	H	NH ₂	25	N.D.
209	H	Cl	16	4.0
210	H	CN	22	11
211	H		9.3	0.9
212	H		8.0	1.0

^a Values are the mean of two or more separate experiments.

^b Not determined.

表 10 の結果を、CK2 蛋白と化合物 **205** のドッキングシミュレーションにより考察した（図 18）。本ドッキングシミュレーションにおいて、化合物 **205** は手動でヒト CK2α 結合ポケット（テンプレートとしてヒト CK2α の PDB 構造 1JWH を使用）に位置させ、*in situ* で最安定化させた。その結果、カルボン酸と Lys68 および Asp175 の間、ならびにピラジンの 4-窒素と Val116 の間の 2 つの水素結合が、結合ポケット内で見られた。このとき、ピロールとピラジンはキナーゼ蛋白に近接しているため、それらへの置換基導入は阻害活性の低下を招いたことが説明できる。一方、置換基を導入したインダゾールの周囲には十分なスペースが存在するため、活性向上につながったと考えることができる。既存の CK2 阻害薬の多くは平面縮環構造であり、筆者が検討した化合物群は直接結合した 3 つの環構造から成り立っているが、ピラジンの 2 位および 6 位に結合した 2 つのヘテロアリール基は、CK2 の結合ポケットにおいて平面のコンフォメーションを取ることを可能にしている。

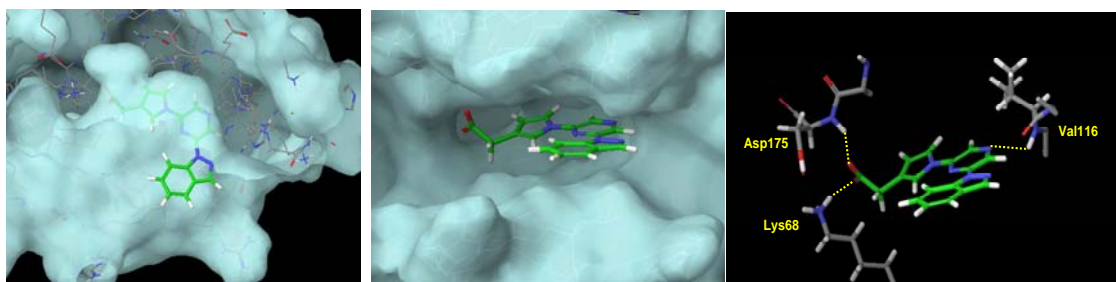


図 18. 化合物 **205** と CK2 蛋白 (PDB: 1JWH) とのドッキングスタディ：左は上から見た図、中央は横から見た図、右は化合物 **205** と CK2 蛋白の相互作用を示した図

後になって、化合物 **211** および **212** が、ヒト CK2 α の ATP 結合サイトに隣接した疎水性ポケットに結合していることが、共同研究先の共結晶 X 線構造解析 (PDB : 3at3、3at4) により報告された。⁷² 図 19 に化合物 **211** の結果を引用した。本報告によれば、筆者のドッキングシミュレーション結果と一致して、化合物 **211** の 3 つの環は平面構造を取り、かつ図 18 と同様な水素結合を CK2 としていることがわかる。

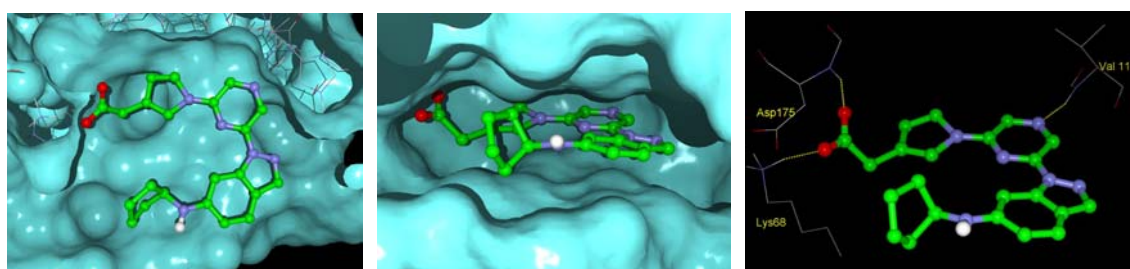
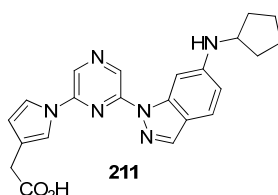


図 19. 化合物 **211** と CK2 蛋白との共結晶 X 線構造解析 (PDB: 3at3) : 左は上から見た図、中央は横から見た図、右は化合物 **211** と CK2 蛋白の相互作用を示した図

次に化合物 **211** のキナーゼ選択性を調べるため、他のプロテインキナーゼに対する結合活性を評価した (表 11)。プロテインキナーゼ評価は、CK2、protein kinase C (PKC)、calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CAMK2)、p70ribosomal

protein S6 kinase (S6)、cyclic AMP-dependent protein kinase (PKA)、extracellular signal-regulated kinase 2 (ERK)、p38 beta mitogenactivated protein kinase (p38β2) に対して行った。化合物 **211** は、代表的な 6 つのプロテインキナーゼに対し 100 倍以上と非常に高い選択性を示した。

表 11. 化合物 **211** のプロテインキナーゼ選択性



Compound	CK2 IC ₅₀ , nM	Ratio for CK2 IC ₅₀ value					
		PKC	CAMK2	S6	PKA	ERK	P38β2
211	9.3	>740	162	626	>740	>740	>740

最後に、化合物 **211** について、抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体誘発腎炎ラットモデルにおける薬効評価を行った。結果を図 20 に示した。腎炎対照群 (Anti-GBM) では、尿中タンパク排泄量が正常群 (control) に対して顕著に増加しており ($p<0.05$)、腎炎の病態を呈していることがわかる。これに対して、化合物 **211** を 15 mg/kg、1 日 1 回 1 週間腹腔内投与した化合物投与群 (**211**) では、尿中タンパク排泄量は腎炎対照群と比較して有意に低下していた ($p<0.05$)。この結果は、エモジンの薬効⁶⁴ と同等であり、筆者が見出した選択的 CK2 阻害薬 **211** が腎炎治療薬として有望であることが示された。

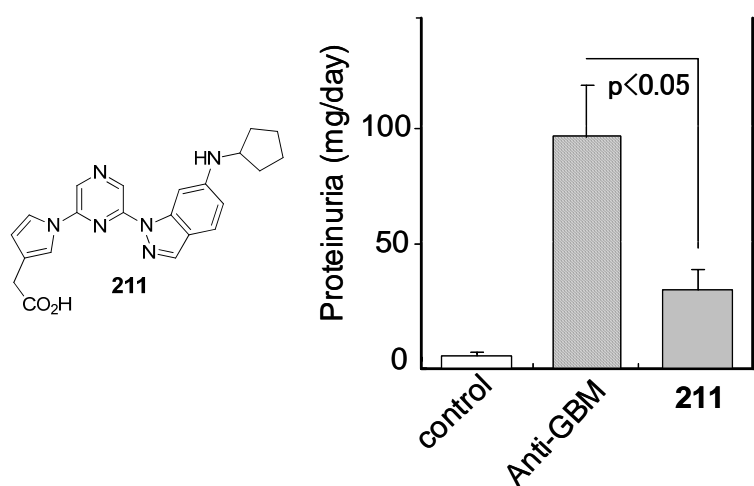


図 20. 化合物 **211** の抗 GBM 腎炎ラットにおける薬効

第5節 小括

第3章では、腎炎治療薬として有望な CK2 阻害薬の創出に向けた取り組みに関し、設計コンセプト、合成方法、薬理評価結果およびドッキングスタディによる考察等について述べた。筆者は既知化合物 IQA の構造を参考に、3-酢酸インドリルアリール構造を設計し、ライブラリースクリーニングから強い CK2 阻害活性を持つ化合物 **182** ($IC_{50} = 300 \text{ nM}$) を見出した。化合物 **182** はジカルボン酸であり、バイオアベイラビリティが低かったことから、次にその改善および CK2 阻害活性の向上を目指し、モノカルボン酸を設計、合成した。2,6-二置換ピラジンの両置換基について検討した結果、化合物 **182** が有する 2 つの 3-酢酸インドール基を変換することで、より高活性なインダゾール体 **205** を見出すことができた。CK2 阻害活性をさらに向上させるため、化合物 **205** のインダゾール基上への置換基導入を検討し、酵素評価系および細胞評価系の両方において、高い CK2 阻害活性を示すシクロペンチルアミノインダゾール体 **211** を見出すことに成功した。これらの置換基導入または除去による活性への影響を、CK2 蛋白と化合物 **205** のドッキングシミュレーション、および参考文献による化合物 **211** の共結晶 X 線構造解析により考察した。すなわち、ピロール基とピラジン部は結合ポケット内で CK2 蛋白に近接しているため、それらへの置換基導入は阻害活性の低下を招いた。一方、種々置換基を導入したインダゾールの周囲には十分なスペースが存在するため、**211** の活性向上につながった可能性がある。化合物 **211** は高いプロテインキナーゼ選択性を示し、さらに抗 GBM 系球体腎炎ラットの蛋白尿量を著しく改善したことから、腎炎治療薬として有望な選択的 CK2 阻害薬であることを見出した。

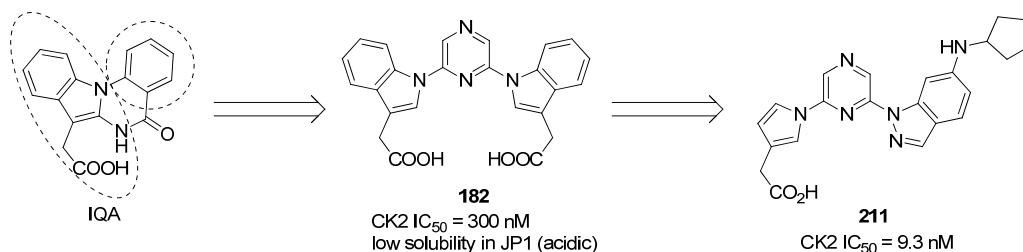


図 21. 第3章まとめ

結論

本研究は、CCR3、DPP4 および CK2 の 3 種のターゲットに対する阻害薬の合成研究に関するものである。それぞれに異なる骨格や性質を持つ初期化合物に対し、課題を解決するための論理的な設計を行った。

CCR3 阻害薬については、初期のリード化合物の周辺合成では活性が伸びないことを受け、その原因がリンカーの立体的自由度にあると考え、別のリード化合物とのハイブリッド型設計による構造固定化を実践した。芳香環の面角度の調節により、活性向上を達成したものの、バイオアベイラビリティの改善のためには、新たな骨格探索が必要と考え、リード化合物の共結晶 X 線構造解析および最安定構造解析から、U 字型コンフォメーションが CCR3 阻害活性に有利との仮説をたて、ホモピペラジン骨格を見出した。さらなる構造固定化、分子量低減を目指した設計、合成により、強力な CCR3 阻害活性と良好なバイオアベイラビリティを有するピロリジン誘導体を見出した。

DPP4 阻害薬に対しては、酵素との相互作用に重要な芳香環およびヘテロ原子の空間配置を検討できる骨格を設計、合成した。合成に際しては、アリール基、ヘテロアリール基の種類に応じて適切な反応を用いることにより、目的化合物をすべて得ることに成功した。また、阻害活性と並行して、CYP 代謝安定性および酵素選択性も加味した設計、合成を行い、それらをクリアし、かつ低用量で血糖上昇抑制作用を示す化合物を見出した。

CK2 阻害薬の研究では、既知化合物の部分構造に着目して見出したライブラリースクリーニングヒットより、医薬品として適したモノカルボン酸を設計し、活性向上を目指して構造活性相関情報を調べた。得た情報に対し、化合物と CK2 のドッキングシミュレーションによる考察を加えた。また、糸球体腎炎動物モデルにおいて蛋白尿を抑制する薬効を示したインダゾール誘導体を見出すことができた。

本研究で得られた各阻害薬の構造活性相関に関する新規知見や有望化合物は、今後の創薬研究やターゲットの基礎研究に寄与するものと考えている。また、

本研究で用いた化合物設計の考え方や手法は、今回適用したターゲットに限定せず、阻害薬探索に対して広く利用できるものと考えている。

第4章 実験の部

融点はすべて未補正の値を示した。赤外スペクトルは日本分光製 FT/IR-5000 または FT/IR-410 を用いて液膜法または KBr 錠剤法で測定した。¹NMR は Varian 社製 GEMINI-2000 または Varian 社製 GEMINI-300 または JEOL 社製 JMM-AL400 で測定し、テトラメチルシランを基準とした値を示した。マススペクトルは Waters 社製 Micro Mass ZQ を用いて測定した。

抽出液の乾燥には無水硫酸ナトリウムまたは無水硫酸マグネシウムを用いた。

【第1章】

6-フルオロ-N-[(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド **16**
アルゴン雰囲気下、(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン **15** (115 mg) をジクロロメタン (4 ml) に溶解し、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (74 mg)、炭酸水素ナトリウム (60 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に 6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (51 mg)、TEA (0.12 ml) のジクロロメタン (2.5 ml) 溶液を加え、さらに一晩攪拌した。反応溶液に水、飽和炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物 (148 mg, 95%) が得られた。

MS(m/z) : 462((M+H)+)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.53(2H, t, J=12.0), 1.73-1.80(2H, m), 1.85-1.92(2H, m), 2.06-2.09(2H, m), 2.84(2H, t, J=5.7), 3.26(2H, brs), 3.56(2H, t, J=5.7), 3.67(2H, s), 4.05-4.16(1H, m), 4.24(1H, d, J=8.1), 4.46(2H, s), 6.84-6.92(2H, m), 7.07(1H, dd, J=5.7, 8.7), 7.21-7.27(1H, m), 7.43(1H, dd, J=2.4, 9.9), 7.58(1H, d, J=8.7), 7.73-7.81(3H, m).

N-[(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキサミド **17**

アルゴン雰囲気下、(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン **15** (163 mg) をクロロホルム(8 ml)に溶解し、クロロギ酸 4-ニトロフェニル(124 mg)、炭酸水素ナトリウム(80 mg)を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液に1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン(133 mg)、TEA(0.25 ml)のクロロホルム(10 ml)溶液を加え、さらに一晩撹拌した。反応溶液に水、飽和炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(305 mg, 98%)が得られた。

MS(m/z) : 542((M+H)+)

IR(KBr) : 3325,2926,1709,1620,1540,1507,1377,1244,870,746cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz,CDCl₃) δ : 1.54-2.12 (10H,m),2.55 (2H,dt,J=12.6,3.5),3.30 (2H,s),3.61 (2H,dt,J=12.6,2.5),3.69 (2H,s),3.61 (1H,m),4.40 (1H,d,J=7.7),4.71 (2H,s),6.32 (1H,s), 6.70 (2H,d,J=8.0),6.84 (1H,t,J=7.4),7.21-7.27 (3H,m),7.45 (1H,dd,J=9.5,2.2),7.59 (1H,d,J=9.5), 7.73-7.78 (3H,m).

N-[(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-3-メチル-4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキサミド **18**

アルゴン雰囲気下、(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン **15** (45 mg) をジクロロメタン(3.5 ml)に溶解し、クロロギ酸-4-ニトロフェニル(36 mg)、炭酸水素ナトリウム(33mg)を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液に3-メチル-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]-デカン-4-オン(37 mg)、TEA(0.10 ml)のクロロホルム(5 ml)溶液を加え、さらに一晩撹拌した。反応溶液に水、飽和炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(60 mg, 68%)が得られた。

MS(m/z) : 556((M+H)+)

IR(KBr) : 3303,2953,1705,1619,1548,1505,1374,1286,1245,1052,874,747cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.51-2.17 (8H,m), 2.56 (2H,dt,J=13.4,4.4), 3.01 (2H,s), 3.27 (2H,s), 3.62-3.85 (6H,m), 4.13 (1H,m), 4.32 (1H,d,J=8.8), 4.68 (2H,s), 6.7 (2H,d,J=8.0), 6.82 (1H,t,J=7.4), 7.20-7.26 (3H,m), 7.42 (1H,dd,J=9.9,3.0), 7.57 (1H,d,J=8.2), 7.72-7.77 (3H,m).

N-[(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボキサミド **19**

アルゴン雰囲気下、(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン **15** (75 mg)をジクロロメタン(3.5 ml)に溶解し、クロロギ酸-4-ニトロフェニル(46 mg)、炭酸水素ナトリウム(40mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-ピペリジン(58 mg)、TEA(0.10 ml)を加え、さらに一晩攪拌した。反応溶液に水、飽和炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(91 mg, 83%)が得られた。

MS(m/z) : 528((M+H)+)

IR(KBr) : 3345,2936,1702,1612,1531,1483,1371,1241,1140,754 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :1.51-1.95(7H,m),2.09(2H,m),2.33(2H,m),2.90(2H,t,J=11.0),3.27 (2H,s),3.68(2H,s),4.11 (3H,s),4.32 (1H,d,J=8.5),4.83 (1H,m),7.05-7.24 (6H,m),7.43 (1H,dd,J=9.9,2.5),7.58 (1H,d,J=8.8),7.73-7.78 (3H,m),8.60 (1H,s).

N-[(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-4-(4-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボキサミド **20**

2,6-ジフルオロニトロベンゼン **5a**(770mg)、4-アミノ-1-ベンジルピペリジン(1.2mL)のDMF(6mL)溶液に、炭酸カリウム(1.1g)を加え、80℃で7時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精

製すると、1-ベンジル-N-(3-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピペリジン-4-アミン **6a**(1.3g, 82%)が得られた。そのうちの 1.2g を THF(10mL)とメタノール(40mL)、水(25mL)の混合溶媒に溶解し、塩化アンモニウム(850mg)、鉄粉(1.1g)を加えて 80℃で 3 時間撹拌した。反応溶液を濾過し、飽和炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、N¹-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-フルオロベンゼン-1,2-ジアミン(1.1g, quant.)が得られた。このうちの 1.0g をアセトニトリル(15mL)に溶解し、CDI(1.4g)を加え、70℃で 3 時間撹拌した。飽和炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン **7a**(990 mg, 88%)が得られた。このうちの 400mg をジクロロエタン(22mL)に溶解し、クロロエチルクロロホルメート(160μL)を加え、室温で 12 時間撹拌した。反応液を濃縮し、メタノール(10mL)を加え、60℃で 1 時間撹拌した後、反応液を濃縮し、飽和炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、4-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン **8a**(310 mg, quant.)が得られた。これを原料とし、化合物 **19** と同様の手法を用いてウレア化し、表題化合物(93mg, quant.)を得た。

MS(ESI): 546 (M+H)⁺

IR(KBr) : 2933,1705,1615,1478,1367,1239,1216,872,765cm⁻¹

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ:1.51-1.92(7H,m),2.20-2.18(2H,m),2.20-2.40(2H,m),2.91(2H,t,J=12.6),3.27(2H,s),3.68(2H,s),4.08-4.15(3H,m),4.34(1H,d,J=8.1),4.42-4.55(1H,m),6.79-7.01 (3H,m),7.20-7.27 (1H,m),7.43 (1H,dd,J=2.7,9.6),7.58 (1H,d,J=8.1),7.72-7.80 (3H,m),8.62 (1H,brs).

N-{(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-4-(5-アミノ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボキサミド **21**

化合物 **7a** と同様の手法を用いて合成したベンジル (2-オキソ-1-(ピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-5-イル)カルバメート **7b**(76mg)を THF(4mL)とエタノール(2mL)の混合溶媒に溶解し、酢酸(0.2mL)、10%パラジウムカーボン(10mg)を加え、水素雰囲気下で 24 時間攪拌した。触媒を濾別後、濾液を濃縮し、飽和炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製すると、-アミノ-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン **8b**(34 mg, 91%)が得られた。これを原料として、化合物 **19** と同様の手法を用いてウレア化し、表題化合物(55mg, 69%)を得た。

MS(ESI): 543 (M+H)⁺

IR(KBr):3359,2931,1698,1614,1542,1506,1371,1300,1234,1141,1043,870,805,755cm⁻¹

N-{(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル-4-(4-フルオロベンゾイル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド **22**

化合物 **28** と同様の手法を用いて合成し、表題化合物(88mg, 73%)を得た。

MS(ESI): 533 (M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ:(tartaric acid salt)1.50-1.87(8H,m),2.10-2.20(2H,brs),3.25-3.67(10H,m),3.82-4.02(3H,m),4.21(2H,s),6.10(1H,dd,J=8.0,25.0),7.20-7.30(2H,m),7.35-7.47(3H,m),7.65-7.73(2H,m),7.92(1H,d,J=8.5),7.99(2H,dd,J=5.6,9.0).

N-{(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル-4-(4-アミノベンゾイル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド **23**

化合物 **28** と同様の手法を用いて合成し、表題化合物(84mg, 58%)を得た。

MS(ESI): 530 (M+H)⁺

IR(KBr):3344,2932,1731,1610,1523,1478,1422,1301,1248,1176,1070,1049,930,766cm⁻¹

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ:1.47-2.15(10H,m),3.24(2H,brs),3.49(6H,brs),3.66(2H,s),3.83(1H,s),4.00-4.22(2H,m),6.63-6.66(2H,m),7.19-7.27(3H,m),7.43(1H,dd,J=2.7,9.9),7.57(1H,d,J=9.9),7.72-7.78(3H,m).

N-[(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル-4-(2,6-ジクロロベンゾイル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド **24**
 化合物 **10e** と同様の手法を用いて合成した(4-(4-クロロベンジル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)(2,6-ジクロロフェニル)メタノン **10c**(299mg)のジクロロエタン(7mL)溶液にクロロエチルクロロホルメート(90 μ L)を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液を濃縮し、メタノール(5mL)を加え、60℃で 1 時間攪拌した後、水、飽和炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、(1,4-ジアゼパン-1-イル)(2,6-ジクロロフェニル)メタノン **11c**(90 mg, 44%)が得られた。この生成物を原料として、化合物 **28** と同様の手法を用いて合成し、表題化合物(92mg, 92%)を得た。

MS(ESI): 583 (M+H)⁺

IR(KBr) : 3354,2935,1731,1621,1529,1436,1225,1140,1049,869,767cm⁻¹

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :(fumaric acid salt)1.52-1.81(8H,m),2.01-2.09(2H,m),3.17-3.27(4H,m),3.41-3.46(3H,m),3.50-3.54(1H,m),3.62-3.68(1H,m),3.72-3.79(3H,m),3.82-3.94(1H,m),6.00(1H,dd,J=8.0,21.0),6.61(2H,s),7.37-7.46(2H,m),7.50-7.54(2H,m),7.61(1H,brdd,J=4.0,4.0),7.67(1H,dd,J=2.4,10.2),7.87(2H,brd,J=6.6),7.92-7.97(1H,m).

4-(2-フルオロ-6 ヒドロキシベンゾイル)-N-((1R,3s,5S)-8-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド **25**

アルゴン雰囲気下、2-アセトキシ-6-フルオロ安息香酸(36mg, 0.18mmol)をジクロロメタン(1ml)に溶解し、オキザリルクロリド(0.021ml)、DMF1 滴を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣に THF(0.5ml)、N-[(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド(50mg)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(0.3ml)、水(0.3mL)を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液にメタノール 3 滴と 1N 水酸化ナトリウム(1mL)を加え、室温で 2 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽

出し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(41mg, 61%)を得た。

MS(ESI): 549 (M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ:(fumaric acid salt)1.40-1.83(8H,m),2.01-2.12 (2H,m), 3.15-3.95(13H,m),6.05(1H,dd,J=8.0,23.7),6.60(2H,s),6.60-6.72(2H,m),7.16-7.24(1H,m), 7.40-7.44(1H,m),7.61(1H,dd,J=4.0,8.0),7.68(1H,dd,J=3.0,10.0),7.86-7.91(2H,m),7.96(1H,dd,J=8.0,9.0).

4-(2,6-ジクロロベンジル)-N-((1R,3s,5S)-8-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド **26**

アルゴン雰囲気下、(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン **15** (48 mg)をクロロホルム(4 ml)に溶解し、クロロギ酸-4-ニトロフェニル(37 mg)、炭酸水素ナトリウム(30mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に1-(2,6-ジクロロベンジル)-1,4-ジアゼパン(44 mg)、TEA(0.10 ml)を加え、さらに一晩攪拌した。反応溶液に水、飽和炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(91 mg, 95%)が得られた。

MS(ESI): 569 (M+H)⁺

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ:1.43-1.55(2H,m),1.74-1.90(5H,m),2.04-2.10(2H,m),2.71-7.78(4H,m),3.22-3.25 (2H,m),3.40(2H,t,J=6.0),3.47-3.51(2H,m),3.66 (2H,s),3.83 (2H,s),4.05-4.13 (2H,m),7.13 (1H,dd,J=7.2,8.7),7.20-7.30 (3H,m),7.43(1H, dd, J=2.7,9.9),7.56(1H,dd,J=0.9, 8.7),7.72-7.81(3H,m).

4-(2,6-ジクロロベンゾイル)-N-((1R,3s,5S)-8-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド **27**

アルゴン雰囲気下、(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン **15** (50 mg, 0.18mmol)をジクロロメタン(1 ml)とアセトニトリル(1mL)の混合溶媒に溶解し、氷冷下でクロロギ酸-4-ニトロフェ

ニル(39 mg, 0.19mmol)、炭酸水素ナトリウム(24mg, 0.28mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に(2,6-ジクロロフェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(46mg, 0.18mmol)、TEA(0.10 ml)のジクロロメタン(1 ml)溶液を加え、さらに1時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(81 mg, 81%)が得られた。

MS(ESI): 569 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.46-1.58 (2H,m), 1.75-1.78 (2H,m), 1.82-1.91 (2H,m), 2.40-2.11 (2H,m), 3.22-3.28 (4H,m), 3.40-3.46 (4H,m), 3.67 (2H,s), 3.83-3.88 (2H,m), 3.98-4.13 (1H,m), 4.22 (1H,brd,J=7.8), 7.21-7.37 (4H,m), 7.44 (1H, brdd,J=3.0,9.9), 7.28 (1H,brd,J=8.7), 7.73-7.81 (3H,m)

4-[4-(4-クロロベンジル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボニル]フェノール 10e

1-(4-クロロベンジル)-1,4-ジアゼパン **9**(170 mg)、4-ヒドロキシ安息香酸(104 mg)をジクロロメタン(4 ml)に溶かし、BOP 試薬(370 mg)、ジイソプロピルアミン(0.5 ml)を加えて一晩攪拌した。反応溶液に水、飽和炭酸カリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(274 mg, 100%)が得られた。

MS(m/z) : 345((M+H)⁺)

IR(KBr) : 3447,1607,1439,1277,1238,1172,1089,847cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.70-2.00 (2H,m), 2.52-2.83 (4H,m), 3.43-3.81 (6H,m), 6.78 (2H,d,J=6.0), 7.18-7.32 (6H,m)

4-(1,4-ジアゼパン-1-カルボニル)フェノール 11e

4-[4-(4-クロロベンジル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボニル]フェノール **10e**(260 mg)のTHF(15 ml)溶液に酢酸(1 ml)、10%パラジウムカーボン(54 mg)を加え、水素雰囲気下、一晩攪拌した。濾別した後、濾液を濃縮した。残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチル、さらに *n*-ブタノールで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製す

ると、表題化合物(53 mg, 32%)が得られた。

MS(m/z) : 221((M+H)⁺)

IR(neat) : 3421,1617,1420,1278,1171,1051,849,768cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz,CDCl₃) δ : 1.70-2.00 (2H,m),2.80-3.12 (4H,m),3.40-3.82 (4H,m),
6.75 (2H,d,J=8.2), 7.22 (2H,d,J=8.2)

N-{(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-4-(4-ヒドロキシベンゾイル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド

28

アルゴン雰囲気下、(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン **15** (50 mg)をクロロホルム (3 ml) に溶解し、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (38 mg)、炭酸水素ナトリウム(30 mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に 4- (1,4-ジアゼパン-1-カルボニル)フェノール **11e**(46 mg)、TEA(0.1 ml)のクロロホルム (3 ml)溶液を加え、さらに一晩攪拌した。反応溶液に水、飽和炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(69 mg, 74%)が得られた。

MS(m/z) : 531((M+H)⁺)

IR(KBr) : 3375,2947,1612,1535,1478,1429,1273,1243,1170,847,765cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz,CDCl₃) δ : 1.22-2.10 (10H,m),3.24 (2H,s),3.35-4.38 (8H,m),3.65 (2H,s), 6.73 (2H,d,J=8.5),7.18 (2H,d,J=8.5),7.22-7.24 (1H,m),7.42 (1H,d,J=9.9),7.56 (1H,d,J=8.5), 7.72-7.80 (3H,m)

2-[4-(4-クロロベンジル) -1,4-ジアゼパン-1-カルボニル]フェノール **10f**

1-(4-クロロベンジル) -1,4-ジアゼパン **9**(165 mg)、2-ヒドロキシ安息香酸(105 mg)のジクロロメタン(5 ml)溶液に BOP 試薬(360 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml)を加え一晩攪拌した。反応溶液に水、飽和炭酸カリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(191 mg,

75%)が得られた。

MS(m/z) : 345((M+H)⁺)

IR(KBr) : 3162,2941,1737,1613,1455,1372,1244,1088,1046,1016,839,755cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz,CDCl₃) δ : 1.94 (2H,quint,J=6.4),2.60-2.80 (4H,m),3.59 (2H,s),
3.69-3.80 (4H,m),6.83 (1H,t,J=7.4),6.99 (1H,d,J=8.2),7.20-7.35 (6H,m)

2-(1,4-ジアゼパン-1-カルボニル)フェノール **11f**

2-[4-(4-クロロベンジル) -1,4-ジアゼパン-1-カルボニル]フェノール **10f**(174 mg)の
エタノール(7 ml)溶液に酢酸(1 ml)、10%パラジウムカーボン(38 mg)を加え、水
素雰囲気下、一晩攪拌した。濾別し、濾液を濃縮した。残渣に炭酸カリウム水
溶液を加え、酢酸エチル、n-ブタノールで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥
した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、
表題化合物(85 mg, 77%)が得られた。

MS(m/z) : 221((M+H)⁺)

IR(KBr):3437,3257,2927,1619,1472,1449,1370,1292,1268,1244,1223,1121,1034,929,c
m⁻¹

¹H-NMR (300 MHz,CDCl₃) δ : 1.91 (2H,quint,J=5.6),2.98 (2H,t,J=5.5),3.06 (2H,t,
J=6.3), 3.60 (2H,m),3.73 (2H,t,J=5.8),6.87 (1H,t,J=7.4),6.92 (1H,d,J=8.0),7.26-7.32
(2H,m)

N-{(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オ
クタン-3-イル-4-(2-ヒドロキシベンゾイル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド **29**
アルゴン雰囲気下、(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザ
ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン **15** (38 mg)をクロロホルム(3 ml)に溶解し、ク
ロロギ酸 4-ニトロフェニル(30 mg)、炭酸水素ナトリウム(20 mg)を加え、室温で
1 時間攪拌した。反応溶液に 2-(1,4-ジアゼパン-1-カルボニル)フェノール **11f**(30
mg)、TEA(0.1 ml)のクロロホルム(4 ml)溶液を加え、さらに一晩攪拌した。反応
溶液に水、飽和炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。飽和食塩
水で洗浄し、乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イーで精製すると、表題化合物(70 mg, 100%)が得られた。

MS(m/z) : 531((M+H)⁺)

IR(KBr) : 3437,2944,1736,1618,1538,1480,1449,1299,758cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz,CDCl₃) δ:1.41-2.20 (8H,m),3.24 (2H,s), 2.48 (2H,m), 3.56 (2H,t, J=5.8), 3.66 (2H,s),3.68 (2H,t,J=6.0),3.81 (2H,t,J=6.0), 4.04 (1H,m),6.85 (1H,t,J=7.7), 6.98 (1H,d,J=8.5),7.21-7.33 (3H,m), 7.42 (1H,dd,J=10.1,2.4),7.57 (1H,d,J=9.3),7.72-7.81 (3H,m)

t-ブチル 4-([(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ [3.2.1]オクタン-3-イル]カルバモイル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラート **30a**

(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン **15** (4.00g)、炭酸水素ナトリウム(2.37g)、クロロギ酸-4-ニトロフェニル(2.98g)をジクロロメタン(120ml)に加え、室温下2時間攪拌した。氷冷後、反応溶液に1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル(3.6ml)、TEA(3.9ml)を加え、室温下3時間攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(6.98g, 97%)が得られた。

MS(m/z) : 510 (M⁺)

IR(KBr) : 2930, 1688, 1626, 1533, 1480, 1416, 1365,1246, 1169cm⁻¹

¹H-NMR(300 MHz,CDCl₃) δ : 1.45(9H,s), 1.40-1.93(8H,m), 2.05-2.15(2H,m), 3.20-3.55(10H,m), 3.66(2H,s), 4.00-4.16(2H,m), 7.25-7.28(1H,m), 7.43(1H,dd,J=10.2,2.4), 7.57(1H,d,J=8.7), 7.72-7.82(3H,m)

N-([(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ [3.2.1]オクタン-3-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド **30b**

t-ブチル 4-([(1R,3s,5S)-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ [3.2.1]オクタン-3-イル]カルバモイル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラート **30a**(6.97g)をジクロロメタン(30ml)に溶解し、TFA(15ml)を加え室温で90分間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、10%炭酸カリウム水溶液を加えた後、ジクロ

ロメタンで抽出した。有機層を乾燥した後濃縮すると、表題化合物(5.24g, 94%)が得られた。

MS(m/z) : 410 (M+)

IR(KBr) : 2931, 1618, 1543, 1405, 1307, 1227, 1139cm⁻¹

¹H-NMR(300 MHz,CDCl₃) δ : 1.43-2.15(10H,m), 2.82-2.95(4H,m), 3.22-3.27(2H,m), 3.40-3.46(4H,m), 3.66(2H,s), 4.00-4.15(2H,m), 7.21-7.28(1H,m), 7.43(1H,dd,J=10.2, 2.7), 7.73(1H,d,J=8.1), 7.72-7.81(3H,m)

N-((1R,3s,5S)-8-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-4-(1-フェニルシクロプロパンカルボニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド **30**

アルゴン雰囲気下、1-フェニル-1-シクロプロパンカルボン酸(49mg)をジクロロメタン(4ml)に溶解し、オキザリルクロリド(0.03ml)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣にジクロロメタン(4ml)、N-((1R,3s,5S)-8-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド **30b**(80mg)、ジイソプロピルエチルアミン(0.3ml)を加え、一晩攪拌した。反応溶液に10%炭酸カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(105mg, 63%)が得られた。

MS(m/z) : 555((M+1)+)

IR(neat) : 3463, 3364, 2947, 1622, 1532, 1481, 1426, 1246, 700cm⁻¹

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ : 1.13(2H,s), 1.19-2.10(13H,m), 2.87(1H,m), 3.14(1H,t, J=7.0), 3.19(2H,s), 3.41(1H,m), 3.38-3.51(4H,m), 3.58-3.70(2H,m), 3.90-4.11(2H,m), 7.18-7.26(6H,m), 7.39(1H,dd,J=9.6,2.3), 7.53(1H,d,J=9.1), 7.68-7.77(3H,m)

N-((1R,3s,5S)-8-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-4-(フェニルスルホニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド **31**

N-((1R,3s,5S)-8-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド **30b**(50mg)のジクロロメタン

(4ml)溶液に、TEA(34 μ l)、フェニルスルホニルクロライド(16 μ l)を加え、6 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(59mg, 89%)が得られた。

MS(ESI): 551 (M+H)⁺

¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ : (1.5 fumaric acid salt)1.60-1.82(8H,m), 2.07-2.15 (2H,m), 3.10-3.25(4H,m), 3.33-3.47(6H,m), 3.85-3.95(3H,m), 6.13(1H,d,J=7.8), 6.61 (3H,s), 7.42-7.46(1H,m), 7.58-7.73(5H,m), 7.77(2H,d,J=8.0), 7.82(1H,d,J=8.0), 7.93-8.00(2H,m)

フルオレン-9-イルメチル(2S)-2-[N-フェニルカルバモイル]ピロリジンカルボキシレート **13a**

Fmoc-プロリン(**12**)200mg、アニリン 61mg、BOP 試薬 288mg、ジイソプロピルエチルアミン 0.2ml をジクロロメタン 5.9ml に加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(267mg, 100%)が得られた。

IR(neat) : 3315,2883,1696,1602,1196,1121,986,909,758,740cm⁻¹

MS(m/z) : 412(M⁺)

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ :1.60-2.12(4H,m),3.36-3.72(2H,m),4.16-4.62(4H,m),7.04-7.82(13H,m)

((2S)ピロリジン-2-イル)-N-ベンズアミド **14a**

フルオレン-9-イルメチル(2S)-2-[N-フェニルカルバモイル]ピロリジンカルボキシレート(**13a**)227mg、ピペリジン 0.13ml を DMF2.0ml に加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(296mg, 100%)が得られた。

IR(neat) : 3304,3060,2935,1667,1489,1446,1371,1257,1193,925,732cm⁻¹

MS(m/z) : 190(M⁺)

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ:1.63-1.82(2H,m),2.10-2.30(2H,m),2.94-3.14(2H,m),3.80-3.88(1H,m),7.23-7.40(5H,m),9.76(1H,br s)

[(2S)-1-(N-{8-アザ-8-[(6-フルオロ(2-ナフチル))メチル]ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル}カルバモイル)ピロリジン-2-イル]-N-ベンズアミド **32**

8-アザ-8-[(6-フルオロ(2-ナフチル))メチル]ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルアミン (**15**)63mg、クロロギ酸 4-ニトロフェニル 54mg、炭酸水素ナトリウム 38mg をジクロロメタンに加え、40 分攪拌し、((2S)ピロリジン-2-イル)-N-ベンズアミド (**14a**)64mg、TEA0.1ml を加え、一晩攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(55mg, 49%)が得られた。

MS(m/z) : 501(M⁺)

IR(neat) : 3304,2952,1686,1601,1536,1444,1250,1141,754,665cm⁻¹

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ:1.59-1.72(2H,m),1.73-2.23(9H,m),2.53-2.64(1H,m),3.12-3.24(1H,m),3.25-3.40(3H,m),3.73(2H,s),4.02-4.19(1H,m),4.24-4.36(1H,m),4.56-4.65(1H,m),7.02-7.09(1H,m),7.21-7.34(3H,m),7.40-7.65(4H,m),7.72-7.83(3H,m),9.87(1H,br s)

$[\alpha]_D^{20}$ -70.3° (c=0.152,CHCl₃)

フルオレン-9-イルメチル(2S)-2-[N-(2-ブロモフェニル)カルバモイル]ピロリジンカルボキシレート **13b**

Fmoc-プロリン(**12**) (500mg)、2-ブロモアニリン(280mg)、BOP 試薬(721mg)、ジイソプロピルエチルアミン(0.39ml)をジクロロメタン(7.4ml)に加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(364mg, 50%)が得られた。

IR(neat) : 3371,2979,1698,1523,1437,1417,1338,1176,1119,910,757,739cm⁻¹

MS(m/z) : 490(M⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :1.87-2.52(4H,m),3.38-3.76(2H,m),4.07-4.65(4H,m),6.92-7.86(11H,m),8.34(1H,d,J=8.0)

((2S)ピロリジン-2-イル)-N-(2-ブロモフェニル)カルボキサミド **14b**

フルオレン-9-イルメチル(2S)-2-[N-(2-ブロモフェニル)カルバモイル]ピロリジンカルボキシレート(**13b**) (364mg)、ピペリジン(0.15ml)を DMF(3.7ml)に加え、室温で一晩攪拌した。DMF を留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(145mg, 73%)が得られた。

IR(neat) : 3347,3222,2970,2871,1683,1588,1507,1437,1292,1025,751 cm^{-1}

MS(m/z) : 268(M⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :1.68-1.89(2H,m),2.01-2.29(3H,m),3.02-3.18(2H,m),3.92(1H,dd,J=4.9,9.3),6.92-7.02(1H,m),7.27-7.36(1H,m),7.51-7.57(1H,m),8.43-8.47(1H,m),10.47(1H,br s)H,m)

[(2S)-1-(N-{8-アザ-8-[(6-フルオロ(2-ナフチル))メチル]ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル}カルバモイル)ピロリジン-2-イル]-N-(2-ブロモフェニル)カルボキサミド **33**

8-アザ-8-[(6-フルオロ(2-ナフチル))メチル]ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルアミン(**15**) (50mg)、クロロギ酸 4-ニトロフェニル(43mg)、炭酸水素ナトリウム(30mg)をジクロロメタンに加え、40 分攪拌し、((2S)ピロリジン-2-イル)-N-(2-ブロモフェニル)カルボキサミド(**14b**) (47mg)、TEA(0.06ml)を加え、一晩攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(95mg, 94%)を得た。

IR(neat) : 3356,2954,1690,1633,1530,1437,1340,1216,871,754 cm^{-1}

MS(m/z) : 578(M⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :1.48-2.15(11H,m),2.42-2.50(1H,m),3.24-3.34(3H,m),3.41-3.50(1H,m),3.67(2H,s),4.04-4.18(1H,m),4.22-4.30(1H,m),4.60-4.67(1H,m),6.91-6.99(1H,m),7.19-7.33(2H,m),7.40-7.62(3H,m),7.72-7.84(3H,m),8.24-8.34(1H,m),9.25(1H,br s)

$[\alpha]_D^{20} -40.5^\circ$ ($c=0.240, \text{CHCl}_3$)

フルオレン-9-イルメチル(2S)-2-[N-(3-ブロモフェニル)カルバモイル]ピロリジン
カルボキシレート **13c**

Fmoc-プロリン(**12**) (500mg)、3-ブロモアニリン(280mg)、BOP 試薬(721mg)、ジイソプロピルエチルアミン(0.39ml)をジクロロメタン(7.4ml)に加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(762mg, 100%)が得られた。

IR(neat) : 3317,1682,1592,1540,1478,1421,1179,1126,909,735 cm^{-1}

MS(m/z) : 490(M⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.80-2.64(4H, m), 3.34-3.78(2H, m), 4.00-4.62(4H, m), 7.06-7.86(12H, m), 9.29(1H, br s)

((2S)ピロリジン-2-イル)-N-(3-ブロモフェニル)カルボキサミド **14c**

フルオレン-9-イルメチル(2S)-2-[N-(3-ブロモフェニル)カルバモイル]ピロリジンカルボキシレート(**13c**) (762mg)、ピペリジン(0.3ml)をDMF(5.0ml)に加え、室温で一晩攪拌した。DMFを留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(366mg, 88%)が得られた。

IR(neat) : 3256,2942,2869,1671,1593,1519,1508,1419,775,681,668 cm^{-1}

MS(m/z) : 268(M⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.66-1.82(2H, m), 1.97-2.28(3H, m), 2.93-3.13(2H, m), 3.85(1H, dd, $J=4.9, 9.1$), 7.14-7.24(2H, m), 7.51-7.56(1H, m), 7.83-7.87(1H, m), 9.80(1H, br s)

[(2S)-1-(N-{8-アザ-8-[(6-フルオロ(2-ナフチル))メチル]ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル}カルバモイル)ピロリジン-2-イル]-N-(3-ブロモフェニル)カルボキサミド **34**

8-アザ-8-[(6-フルオロ(2-ナフチル))メチル]ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルアミン(**15**) (30mg)、クロロギ酸4-ニトロフェニル(26mg)、炭酸水素ナトリウム(18mg)

をジクロロメタンに加え、40 分攪拌し、((2S)ピロリジン-2-イル)-N-(3-ブロモフェニル)カルボキサミド(**14c**) (28mg)、TEA(0.04ml)を加え、一晩攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(51mg, 84%)を得た。

IR(neat) : 3264,2952,1690,1627,1611,1591,1530,1478,1420,1249,870,756 cm⁻¹

MS(m/z) : 578(M⁺)

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ:1.62-2.22(11H,m),2.53-2.68(1H,m),3.10-3.22(1H,m),3.26-3.40(3H,m),3.74(2H,s),4.00-4.18(1H,m),4.25-4.44(1H,m),4.56-4.62(1H,m),7.10-7.30(3H,m),7.39-7.48(2H,m),7.58-7.65(1H,m),7.72-7.86(4H,m),10.13(1H,br s)

[α]_D²⁰-78.0° (c=0.178,CHCl₃)

フルオレン-9-イルメチル(2S)-2-[N-(4-ブロモフェニル)カルバモイル]ピロリジンカルボキシレート **13d**

Fmoc-プロリン(**12**) (500mg)、4-ブロモアニリン(280mg)、BOP 試薬(721mg)、ジイソプロピルエチルアミン(0.39ml)をジクロロメタン(7.4ml)に加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(831mg, 100%)が得られた。

IR(neat) : 3327,2893,1703,1678,1490,1430,1129,815,761,737cm⁻¹

MS(m/z) : 490(M⁺)

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ:1.81-2.16(3H,m),2.44-2.64(1H,m),3.34-3.80(2H,m),4.10-4.62(4H,m),7.22-7.84(12H,m)

((2S)ピロリジン-2-イル)-N-(4-ブロモフェニル)カルボキサミド **14d**

フルオレン-9-イルメチル(2S)-2-[N-(4-ブロモフェニル)カルバモイル]ピロリジンカルボキシレート(**13d**) (790mg)、ピペリジン(0.3ml)をDMF(8.0ml)に加え、室温で一晩攪拌した。DMFを留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(327mg, 76%)が得られた。

IR(neat) : 3356,2946,1676,1589,1545,1508,1489,1396,1307,1070,826cm⁻¹

MS(m/z) : 268(M⁺)

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃)δ:1.66-1.83(2H,m),1.84-2.09(2H,m),2.16-2.29(1H,m),2.93-3.14(2H,m),3.85(1H,dd,J=5.1,9.1),7.40-7.46(2H,m),7.49-7.55(2H,m),9.79(1H,br s)

[(2S)-1-(N-{8-アザ-8-[(6-フルオロ(2-ナフチル))メチル]ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル}カルバモイル)ピロリジン-2-イル]-N-(4-ブロモフェニル)カルボキサミド **35**

8-アザ-8-[(6-フルオロ(2-ナフチル))メチル]ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルアミン(**15**) (40mg)、クロロギ酸 4-ニトロフェニル(34mg)、炭酸水素ナトリウム(24mg)をジクロロメタンに加え、40分攪拌し、((2S)ピロリジン-2-イル)-N-(4-ブロモフェニル)カルボキサミド(**14d**) (38mg)、TEA(0.05ml)を加え、一晩攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(94mg, 100%)を得た。

IR(neat) : 3267,2952,1690,1630,1531,1398,1249,1216,1073,826,756cm⁻¹

MS(m/z) : 578(M⁺)

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ:1.48-2.26(11H,m),2.55-2.65(1H,m),3.10-3.36(4H,m),3.67(2H,s),3.88-4.24(2H,m),4.56-4.62(1H,m),7.19-7.48(6H,m),7.55-7.60(1H,m),7.72-7.82(3H,m),10.11(1H,br s)

[α]_D²⁰-58.1° (c=0.118,CHCl₃)

フルオレン-9-イルメチル(2S)-2-[N-(2-フルオロフェニル)カルバモイル]ピロリジンカルボキシレート **13e**

Fmoc-プロリン(**12**)(500mg)、2-フルオロアニリン(1565mg)、BOP 試薬(721mg)、ジイソプロピルエチルアミン(0.39ml)をジクロロメタン(7.4ml)に加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(499mg, 100%)が得られた。

IR(neat) : 3287,2954,1697,1620,1539,1454,1354,1259,1122,909,734cm⁻¹

MS(m/z) : 430(M⁺)

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ:1.84-2.62(4H,m),3.24-3.68(2H,m),4.04-4.64(4H,m),6.96-7.88(11H,m),8.23-8.33(1H,m),9.14(1H,br s)

((2S)ピロリジン-2-イル)-N-(2-フルオロフェニル)カルボキサミド **14e**

フルオレン-9-イルメチル(2S)-2-[N-(2-フルオロフェニル)カルバモイル]ピロリジンカルボキシレート(**13e**) (487mg)、ピペリジン(0.2ml)をDMF(5.7ml)に加え、室温で一晩攪拌した。DMFを留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(257mg, 88%)が得られた。

IR(neat) : 3265,2945,2870,1674,1618,1523,1455,1255,1101,753cm⁻¹

MS(m/z) : 208(M⁺)

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃)δ:1.64-1.85(2H,m),1.90-2.30(3H,m),2.98-3.15(2H,m),3.90(1H,dd,J=4.9,9.1),6.98-7.18(3H,m),8.36-8.46(1H,m),10.07(1H,br s)

[(2S)-1-(N-{8-アザ-8-[(6-フルオロ(2-ナフチル))メチル]ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル}カルバモイル)ピロリジン-2-イル]-N-(2-フルオロフェニル)カルボキサミド

36

8-アザ-8-[(6-フルオロ(2-ナフチル))メチル]ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルアミン(**15**) (30mg)、クロロギ酸 4-ニトロフェニル(26mg)、炭酸水素ナトリウム(18mg)をジクロロメタンに加え、40分攪拌し、((2S)ピロリジン-2-イル)-N-(2-フルオロフェニル)カルボキサミド(**14e**) (22mg)、TEA(0.04ml)を加え、一晩攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(40mg, 84%)を得た。

IR(neat) : 3379,2955,1691,1616,1527,1456,1342,1216,871,757cm⁻¹

MS(m/z) : 518(M⁺)

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ:1.47-1.62(2H,m),1.71-2.20(9H,m),2.52-2.62(1H,m),3.14-3.40(4H,m),3.68(2H,s),4.02-4.27(2H,m),4.61-4.68(1H,m),6.86-7.14(3H,m),7.20-7.30(1H,m),7.40-7.47(1H,m),7.55-7.62(1H,m),7.71-7.84(3H,m),8.24-8.32(1H,m),9.79(1H,br s)

$[\alpha]_D^{20} -80.8^\circ$ ($c=0.222, \text{CHCl}_3$)

フルオレン-9-イルメチル(2S)-2-[N-(2-クロロフェニル)カルバモイル]ピロリジン
カルボキシレート **13f**

Fmoc-プロリン(**12**) (500mg)、2-クロロアニリン(208mg)、BOP 試薬(721mg)、ジイソプロピルエチルアミン(0.39ml)をジクロロメタン(7.4ml)に加え、室温で2時間40分攪拌した。反応溶液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(393mg, 59%)が得られた。

IR(neat) : 3385,3302,1698,1524,1442,1417,1354,1337,1120,939,741 cm^{-1}

MS(m/z) : 446(M⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.86-2.58(4H, m), 3.36-3.77(2H, m), 4.06-4.66(4H, m), 6.98-7.84(11H, m), 8.30-8.40(1H, m)

((2S)ピロリジン-2-イル)-N-(2-クロロフェニル)カルボキサミド **14f**

フルオレン-9-イルメチル(2S)-2-[N-(2-クロロフェニル)カルバモイル]ピロリジンカルボキシレート(**13f**) (393mg)、ピペリジン(0.17ml)をDMF(4.4ml)に加え、室温で一晩攪拌した。DMFを留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(164mg, 83%)が得られた。

IR(neat) : 3345,3237,1682,1593,1515,1442,1297,1102,1056,1035,752 cm^{-1}

MS(m/z) : 224(M⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 4.67-1.89(2H, m), 1.92-2.31(3H, m), 3.00-3.18(2H, m), 3.92(1H, dd, $J=4.9, 9.1$), 6.97-7.08(1H, m), 7.22-7.40(2H, m), 8.47(1H, d, $J=8.2$), 10.47(1H, br s)

[(2S)-1-(N-{8-アザ-8-[(6-フルオロ(2-ナフチル))メチル]ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル}カルバモイル)ピロリジン-2-イル]-N-(2-クロロフェニル)カルボキサミド **37**

8-アザ-8-[(6-フルオロ(2-ナフチル))メチル]ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルアミン(**15**) (50mg)、クロロギ酸 4-ニトロフェニル(43mg)、炭酸水素ナトリウム(30mg)

をジクロロメタンに加え、40 分攪拌し、((2S)ピロリジン-2-イル)-N-(2-クロロフェニル)カルボキサミド(**14f**) (39mg)、TEA(0.06ml)を加え、一晩攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(85mg, 90%)を得た。

IR(neat) : 3368,2953,1692,1593,1530,1441,1341,1248,1216,871,754cm⁻¹

MS(m/z) : 534(M⁺)

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ:1.48-2.16(11H,m),2.46-2.55(1H,m),3.20-3.31(3H,m),3.36-3.45(1H,m),3.68(2H,s),4.02-4.17(1H,m),4.21-4.32(1H,m),4.63-4.68(1H,m),6.97-7.07(1H,m),7.20-7.29(2H,m),7.31-7.36(1H,m),7.40-7.47(1H,m),7.55-7.62(1H,m),7.71-7.83(3H,m),8.31-8.37(1H,m),9.49(1H,br s)

[α]_D²⁰-52.6° (c=0.276,CHCl₃)

フルオレン-9-イルメチル(2S)-2-[N-(2-ニトロフェニル)カルバモイル]ピロリジンカルボキシレート **13g**

Fmoc-プロリン(**12**) (500mg)、塩化オギザリル(0.1ml)をジクロロメタン(3ml)に加え、室温で1 時間攪拌した。反応溶液を減圧下留去し、2-ニトロアニリン(90mg)、ピリジン(0.07ml)、ジクロロメタン(3ml)を加え3 時間攪拌した。反応溶液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(67mg, 26%)が得られた。

IR(neat) : 3332,3017,1701,1502,1340,1278,1119,758,741cm⁻¹

MS(m/z) : 457(M⁺)

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ:1.82-2.38(4H,m),3.52-3.84(2H,m),4.08-4.68(4H,m),6.98-7.83(11H,m),8.19-8.28(1H,m),8.78(1H,br s)

((2S)ピロリジン-2-イル)-N-(2-ニトロフェニル)カルボキサミド **14g**

フルオレン-9-イルメチル(2S)-2-[N-(2-ニトロフェニル)カルバモイル]ピロリジンカルボキシレート(**13g**) (67mg)、ピペリジン(0.03ml)をDMF(0.75ml)に加え、室温で一晩攪拌した。DMF を留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、

表題化合物(22mg, 62%)が得られた。

IR(neat) : 3360,3215,2972,2871,1694,1608,1503,1434,1339,1146,744cm⁻¹

MS(m/z) : 235(M⁺)

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ:1.73-1.85(2H,m),2.00-2.32(3H,m),3.05-3.20(2H,m),3.94(1H,dd,J=4.9,9.3),7.14-7.22(1H,m),7.60-7.68(1H,m),8.17-8.24(1H,m),8.82-8.87(1H,m),12.19(1H,br s)

[(2S)-1-(N-{8-アザ-8-[(6-フルオロ(2-ナフチル))メチル]ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル}カルバモイル)ピロリジン-2-イル]-N-(2-ニトロフェニル)カルボキサミド **38**

8-アザ-8-[(6-フルオロ(2-ナフチル))メチル]ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルアミン(**15**) (27mg)、クロロギ酸 4-ニトロフェニル(23mg)、炭酸水素ナトリウム(16mg)をジクロロメタンに加え、40 分攪拌し、((2S)ピロリジン-2-イル)-N-(2-ニトロフェニル)カルボキサミド(**14g**) (22mg)、TEA(0.03ml)を加え、一晩攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(49mg, 49%)を得た。

IR(neat) : 3327,2953,1698,1609,1500,1433,1339,1277,753,665cm⁻¹

MS(m/z) : 545(M⁺)

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ:1.52-2.34(12H,m),3.23-3.40(3H,m),3.54-3.63(1H,m),3.68(2H,s),4.01-4.16(1H,m),4.37-4.45(1H,m),4.65(1H,dd,J=2.7,8.2),7.13-7.30(2H,m),7.42-7.48(1H,m),7.56-7.68(2H,m),7.72-7.86(3H,m),8.17-8.24(1H,m),8.80-8.85(1H,m),11.13(1H,br s)

[α]_D²⁰ -12.2° (c=0.250,CHCl₃)

フルオレン-9-イルメチル(2S)-2-[N-(2-メトキシフェニル)カルバモイル]ピロリジンカルボキシレート **13h**

Fmoc-プロリン(**12**) (500mg)、2-アニシジン(201mg)、BOP 試薬(721mg)、ジイソプロピルエチルアミン(0.39ml)をジクロロメタン(7.4ml)に加え、室温で 2 時間 40 分攪拌した。反応溶液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物

(682mg, 100%)が得られた。

IR(neat) : 3314,3008,1699,1670,1602,1535,1425,1253,1125,1024,760,739cm⁻¹

MS(m/z) : 442(M⁺)

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ:1.88-2.56(4H,m),3.43-3.82(5H,m),4.12-4.60(4H,m),6.80-6.88(1H,m),6.90-7.84(10H,m),8.30-8.44(1H,m)

((2S)ピロリジン-2-イル)-N-(2-メトキシフェニル)カルボキサミド **14h**

フルオレン-9-イルメチル(2S)-2-[N-(2-メトキシフェニル)カルバモイル]ピロリジンカルボキシレート(**13h**) (682mg)、ピペリジン(0.3ml)をDMF(7.7ml)に加え、室温で一晩攪拌した。DMFを留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(295mg, 87%)が得られた。

IR(neat) : 3283,2967,1672,1598,1523,1461,1250,1118,1028,751cm⁻¹

MS(m/z) : 220(M⁺)

¹H-NMR(300 MHz,CDCl₃) δ:1.66-1.86(2H,m),1.98-2.27(3H,m),2.96-3.13(2H,m),3.82-3.91(4H,m),6.84-7.08(3H,m),8.39-8.46(1H,m),10.10(1H,br s)

[(2S)-1-(N-{8-アザ-8-[(6-フルオロ(2-ナフチル))メチル]ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル}カルバモイル)ピロリジン-2-イル]-N-(2-メトキシフェニル)カルボキサミド **39**

8-アザ-8-[(6-フルオロ(2-ナフチル))メチル]ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルアミン(**15**) (50mg)、クロロギ酸 4-ニトロフェニル(43mg)、炭酸水素ナトリウム(30mg)をジクロロメタンに加え、40分攪拌し、((2S)ピロリジン-2-イル)-N-(2-メトキシフェニル)カルボキサミド(**14h**) (39mg)、TEA(0.06ml)を加え、一晩攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(73mg, 79%)を得た。

IR(neat) : 3383,2954,1681,1632,1601,1529,1341,1252,1217,871,754cm⁻¹

MS(m/z) : 530(M⁺)

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ:1.49-2.17(11H,m),2.41-2.50(1H,m),3.23-3.34(3H,m),3.38

-3.47(1H,m),3.68(2H,s),3.84(3H,s),4.04-4.26(2H,m),4.52-4.59(1H,m),6.83-7.06(3H,m),
7.19-7.30(1H,m),7.40-7.48(1H,m),7.54-7.62(1H,m),7.72-7.82(3H,m),8.31-8.36(1H,m),
9.25(1H,br s)

$[\alpha]_D^{20}$ -52.2° (c=0.230,CHCl₃)

フルオレン 9-イルメチル(2S)-2-{N-[2-(メチルエチル)フェニル]カルバモイル}ピ
ロリジンカルボキシレート **13i**

Fmoc-プロリン(**12**) (500mg)、2-イソプロピルアニリン(220mg)、BOP 試薬(721mg)、
ジイソプロピルエチルアミン(0.39ml)をジクロロメタン(7.4ml)に加え、室温で 3
時間攪拌した。反応溶液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥し、
濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物
(696mg, 100%)が得られた。

IR(neat) : 3305,2963,1695,1525,1450,1355,1176,1120,909,734cm⁻¹

MS(m/z) : 454(M⁺)

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ:1.05-1.30(6H,m),1.85-2.30(3H,m),2.51-2.67(1H,m),2.93-
3.13(1H,m),3.38-3.70(2H,m),4.13-4.62(4H,m),7.02-7.44(7H,m),7.46-7.87(5H,m)

((2S)ピロリジン-2-イル)-N-[2-(メチルエチル)フェニル]カルボキサミド **14i**

フルオレン 9-イルメチル(2S)-2-{N-[2-(メチルエチル)フェニル]カルバモイル}ピ
ロリジンカルボキシレート(**13i**) (650mg)、ピペリジン(0.3ml)を DMF(7.0ml)に加
え、室温で一晩攪拌した。DMF を留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し
た。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製
すると表題化合物(401mg, 100%)が得られた。

IR(neat) : 3330,3264,2964,1681,1585,1518,1452,1293,1102,756cm⁻¹

MS(m/z) : 232(M⁺)

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ:1.27(6H,t,J=6.7),1.72-1.84(2H,m),2.00-2.30(3H,m),2.96-
3.18(3H,m),3.92(1H,dd,J=5.0,9.1),7.09-7.30(3H,m),8.08(1H,dd,J=1.5,8.2),9.99(1H,br
s)

[**(2S)**-1-(**N**-{8-アザ-8-[(6-フルオロ(2-ナフチル))メチル]ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル}カルバモイル)ピロリジン-2-イル)-**N**-[2-(メチルエチル)フェニル]カルボキサミド **40**

8-アザ-8-[(6-フルオロ(2-ナフチル))メチル]ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルアミン (**15**) (40mg)、クロロギ酸 4-ニトロフェニル(34mg)、炭酸水素ナトリウム(24mg)をジクロロメタンに加え、40 分攪拌し、((**2S**)ピロリジン-2-イル)-**N**-[2-(メチルエチル)フェニル]カルボキサミド(**14i**) (33mg)、TEA(0.05ml)を加え、一晩攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(59mg, 78%)を得た。

IR(neat) : 3356,2960,1685,1630,1611,1587,1530,1342,1249,870,756cm⁻¹

MS(m/z) : 542(M⁺)

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ:1.16-1.27(6H,m),1.50-2.20(11H,m),2.56-2.67(1H,m),3.04-3.37(5H,m),3.67(2H,s),4.043-4.28(2H,m),4.68(1H,d,J=7.4),7.07-7.28(4H,m),7.44(1H,d,J=2.5,9.9),7.58(1H,d,J=8.5),7.72-7.91(4H,m),9.50(1H,br s)

[α]_D²⁰ -68.6° (c=0.092,CHCl₃)

8-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)-2-フェネチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン **41**

エチルピペリジン-4-カルボキシレート **44**(5.0g, 32mmol)の THF(50mL)溶液を氷冷し、TEA(6.6mL, 48mmol)、ジ-*t*-ブチル ジカルボネート(8.0mL, 35mmol)を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸と水を加え (1:1)、酢酸エチルで抽出し、乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、1-*t*-ブチル 4-エチルピペリジン-1,4-ジカルボキシレート **45**(6.7g, 81%)が得られた。

ジイソプロピルアミン(5.7mL, 41mmol)の THF(25mL)溶液に、-78℃で *n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(1.6M, 24mL, 39mmol)を滴下し、0℃で 30 分攪拌した。-78℃で 1-*t*-ブチル 4-エチルピペリジン-1,4-ジカルボキシレート **45**(5.0g, 19mmol)の THF(25mL)溶液、1-ブロモ-2-クロロエタン(3.6mL, 42mmol)を加え、室温にした。

反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、1-*t*-ブチル 4-エチル 4-(2-クロロエチル) ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート **46**(4.1g, 67%)が得られた。

DMF(66mL)及びアジ化ナトリウム(1.2g, 18mmol)を加え、90℃で6時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製して得た粗精製物のエタノール(80mL)溶液に、10%パラジウムカーボン(500mg)を加え、水素雰囲気下で3時間攪拌した。濾別し、濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、*t*-ブチル 1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート **47**(2.4g, 73%, 2ステップ)が得られた。このうちの1.5gにジクロロメタン(10mL)、TFA(2mL)を加え、室温で12時間攪拌した後、反応溶液を濃縮した。DMF(20mL)を加え、2-(ブromoメチル)-6-フルオロナフタレン **48**(1.6g, 6.5mmol)、炭酸カリウム(2.0g, 15mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルとメタノールで抽出し、乾燥、濃縮した。*n*-ヘキサン/酢酸エチルで再結晶化し、8-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン **49**(670mg, 36%, 2ステップ)が得られた。

このうちの100mgをDMF(3mL)に溶解し、60%水素化ナトリウム(14mg, 0.35mmol)を加え、1時間攪拌した。臭化フェネチル(52μL, 0.38mmol)、ヨウ化ナトリウム(触媒量)を加え、12時間攪拌した後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(8.0mg, 6.0%)が得られた。

MS(ESI): 417 (M+H)⁺

1-ベンジル-1'-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)スピロ[ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4,4'-ピペリジン]-2(1H)-オン **42**

t-ブチル フェニルカルバメート **50**(6.1g, 32mmol)のTHF(45mL)溶液に、-78℃で*t*-ブチルリチウム/ペンタン(1.5M, 46mL)を滴下し、30分後に-20℃にし、2時間後

に-78℃で 1-Boc-4-ピペリドン(6.0g, 30mmol)の THF(20mL)溶液を滴下した。15 分後に-20℃にし、4 時間攪拌した後、室温にしてカリウム *t*-ブトキシド(20mg)を加え、12 時間攪拌した。ジエチルエーテルを加え、反応溶液を 1N 塩酸 200mL に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、*t*-ブチル 2-オキソ-1,2-ジヒドロスピロ[ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート **51**(4.3g, 45%)が得られた。このうちの 200mg を DMF(2mL)に溶解し、水素化ナトリウム(60%, 28mg, 0.69mmol)、臭化ベンジル(90μL, 0.75mmol)を加え、室温で 6 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、乾燥、濃縮した。残渣にジクロロメタン(3mL)、TFA(1mL)を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、乾燥、濃縮した。残渣を DMF(2mL)に溶解し、2-(ブロモメチル)-6-フルオロナフタレン **48**(70mg, 0.29mmol)、炭酸カリウム(48mg, 0.35mmol)を加え、室温で 12 時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、メタノールから再結晶し、表題化合物(130 mg, 43%、3 ステップ)が得られた。

MS(ESI): 467 (M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:2.00(2H,brd,J=12.8),2.06-2.16(2H,m),2.50-2.56(2H,m),2.80(2H,brd,J=11.2),3.73(2H,s),5.13(2H,s),6.94(1H,d,J=8.0),7.08(1H,dd,J=6.8,6.8),7.22-7.45(8H,m),7.59(1H,d,J=8.4),7.69(1H,dd,J=2.4,12.8),7.88-7.90(2H,m),8.00(1H,dd,J=5.6,9.2).

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-4-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド **43**

1-ベンジルピペリジン-4-アミン **52**(74mg, 0.39mmol)のジクロロメタン(2mL)溶液に、クロロギ酸 4-ニトロフェニル(86mg, 0.43mmol)、炭酸水素ナトリウム(52mg, 0.62mmol)を加え、室温で 30 分攪拌した。反応溶液に 1-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)-1,4-ジアゼパン **53**(100mg, 0.39mmol)と TEA(140μL, 0.97mmol)のジクロロメタン(2mL)溶液を加え、24 時間攪拌した。濃縮した残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(150 mg, 83%)が得られた。

MS(ESI): 475 (M+H)⁺

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃)δ:1.42(2H,ddd,J=3.6,11.1,23.4),1.82-1.98(4H,m),2.07-2.17(2H,m),2.64-2.72(4H,m),2.80(2H,brd,J=12.0),3.43-3.54(6H,m),3.65-3.75(1H,m),3.75(2H,s),7.21-7.31(6H,m),7.43(1H,dd,J=2.4,9.9),7.53(1H,brd,J=8.4),7.71-7.81(3H,m).

4-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)-N-(1-((2-ヒドロキシフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド **54**

4-N-Boc-アミノピペリジン **60**(700mg, 3.5mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液に、TEA(1.5mL, 10mmol)、3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン-1-スルホニルクロライド **59**(910mg, 3.5mmol)を加え、18時間攪拌した。炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*t*-ブチル 1-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)カルバメート **61**(1.1g, 71%)が得られた。このうちの 950mg をメタノール(30mL)に溶解し、水酸化パラジウム (700mg)を加え、水素雰囲気下、40℃で攪拌した。3 日後に反応溶液を濾別し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-((4-アミノピペリジン-1-イル)スルホニル)フェノール **62**(110mg, 20%)が得られた。アセトニトリル(2mL)、THF(2mL)の混合溶媒に溶解し、クロロギ酸 4-ニトロフェニル(97mg, 0.48mmol)、炭酸水素ナトリウム(59mg, 0.70mmol)を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に 1-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)-1,4-ジアゼパン **53**(110mg, 0.44mmol)と TEA(150μL, 1.1mmol)のアセトニトリル(2mL)溶液を加え、10 時間攪拌した。濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(160 mg, 69%)が得られた。

MS(ESI): 541 (M+H)⁺

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃)δ:1.47(2H,ddd,J=4.8,11.1,24.3),1.81-1.90(2H,m),1.99-2.08(2H,m),2.50-2.59(2H,m),2.62-2.70(4H,m),3.40-3.45(2H,m),3.47-3.52(2H,m),3.59-3.72(1H,m),3.70-3.80(4H,m),4.11(1H,brd,J=7.2),6.97-7.07(2H,m),7.21-7.28(1H,m),7.41-7.53(4H,m),7.70-7.80(3H,m).

(R)-1-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-アミン 66

(R)-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン(7.8g)、2-ブロモメチル-6-フルオロナフタレン(12g)及び炭酸カリウム(6.9)をアセトニトリル(200mL)に加え、室温で5時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した。残渣に10%塩化水素メタノール溶液(125mL)を加え、55℃で1時間攪拌した後、濃縮した。残渣を炭酸カリウム水溶液で洗浄し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(7.3g, 71%)が油状物として得られた。

MS(m/z): 245((M+H)+)

IR(neat): 2959, 2804, 1610, 1577, 1510, 1478 cm⁻¹

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃)δ: 1.40-1.55(1H, m), 2.10-2.36(2H, m), 2.45-2.55(1H, m), 2.68-2.80(2H, m), 3.45-3.54(1H, m), 3.72(1H, d, J=9.8), 3.77(1H, d, J=9.8), 7.20-7.27(1H, m), 7.43(1H, dd, J=9.9, 2.7), 7.51(1H, d, J=8.4), 7.72-7.81(3H, m).

(R)-1-(1-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-3-(1-(2-ヒドロキシフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)ウレア 55

化合物 54 と同様の手法で合成し、表題化合物(96mg, 89%)を得た。

MS(ESI): 527 (M+H)⁺

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃)δ: 1.30-1.55(2H, m), 1.58-1.70(1H, m), 1.82-1.98(2H, m), 2.20-2.36(2H, m), 2.46-2.62(3H, m), 2.73(1H, d, J=9.3), 2.99(1H, dd, J=8.7, 14.4), 3.48-3.63(1H, m), 3.66(2H, d, J=14.4), 3.78(2H, dt, J=12.6, 12.6), 4.24(1H, brs), 5.10(1H, brd, J=7.8), 6.92(1H, d, J=8.4), 6.97(1H, d, J=8.4), 7.20-7.27(1H, m), 7.38-7.54(4H, m), 7.70-7.80(3H, m).

(R)-1-(1-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-3-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ウレア 56

(R)-1-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-アミン 66(1.2g, 4.9mmol)のアセトニトリル(20mL)溶液に、炭酸水素ナトリウム(620mg, 7.4mmol)を加え、氷冷下でクロロギ酸 4-ニトロフェニル(1.0g, 5.2mmol)を加え、室温で1

時間撹拌した。反応溶液に 1-Boc-4-アミノピペリジン塩酸塩 **67**(1.3g, 5.4mmol) と TEA(2.4mL, 17mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液を加え、15 時間撹拌した。水を加えてジクロロメタンで抽出し、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-*t*-ブチル 4-(3-(1-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)ウレイド)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.2g, 95%)が得られた。これをジクロロメタン(20mL)に溶解し、TFA(10mL)を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-1-(1-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-3-(ピペリジン-4-イル)ウレア(1.3g, 77%)を得た。このうち 50mg, 0.14mmol を取り、ジクロロメタン(1mL)、塩化メシル(23mg, 0.20mmol)、TEA(100 μ L)を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(36 mg, 60%)が得られた。MS(ESI): 449 (M+H)⁺

¹H-NMR(300MHz,DMSO-*d*₆) δ :(fumaric acid salt)1.30-1.40(2H,m),1.52-1.64(1H,m),1.78-1.86(2H,m),2.12-2.22(1H,m),2.54-2.60(1H,m),2.64-2.73(1H,m),2.78-2.86(5H,m),2.88-2.96(2H,m),3.38-3.52(2H,m),3.95(1H,d,J=13.2),4.01(1H,d,J=13.2),4.08-4.18(1H,m),6.02(1H,d,J=7.6),6.19(1H,brd,J=6.3),6.61(2H,s),7.44(1H,ddd,J=2.7,8.9,8.9),7.60(1H,d,J=4.4),7.71(1H,dd,J=2.4,10.2),7.90-7.93(2H,m),7.99(1H,dd,J=5.7,8.9).

(R)-1-シクロヘキシル-3-(1-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)ウレア **57**

(R)-1-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-アミン **66**(50mg, 0.21mmol)の酢酸エチル(1mL)溶液に、イソシアン酸シクロヘキシル(26mg, 0.21mmol)を加え、室温で撹拌した。生じた沈殿を濾別し、ヘキサン/酢酸エチル(1:1)で洗浄し、表題化合物(68mg, 89%)を得た。

MS(ESI): 370 (M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ :1.00-1.18(3H,m),1.29-1.38(2H,m),1.56-1.73(4H,m),1.85-1.95(2H,m),2.23-2.35(2H,m),2.56-2.66(2H,m),2.85-2.92(1H,m),3.46-3.54(1H,m),3.72(1H,d,J=13.0),3.75(1H,d,J=13.0),4.18-4.25(1H,m),4.56(2H,brd,J=8.0),7.22-7.28(1H,m),

7.43(1H,dd,J=4.0,10.0),7.48(1H,d,J=8.0),7.71-7.80(3H,m).

(R)-1-(1-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-3-フェニル
ウレア **58**

(R)-1-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-アミン **66**(100mg, 0.41mmol)のアセトニトリル(4mL)溶液に、TEA(110μL, 0.82mmol)、フェニルイソシアネート(54μL, 0.49mmol)、THF(3mL)、水(1mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1mL)を加え、室温で攪拌した。2時間後、酢酸エチル、メタノールで抽出し、乾燥した後、濃縮した。得られた固体をヘキサン/酢酸エチル(1:1)で洗浄し、表題化合物(110mg, 77%)を得た。

MS(ESI): 364 (M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ:(Fumaric acid salt)1.62-1.74(1H,m),2.18-2.29(1H,m), 2.70(2H,brs),2.96(2H,brs),4.01(2H,brs),4.23(1H,brs),6.63(2H,s),6.80(1H,brs),6.88(1H,d d,J=7.3,7.3),7.19-7.23(2H,m),7.38-7.47(3H,m),7.62(1H,d,J=8.5),7.71(1H,dd,J=2.4,10.2),7.91-8.03(3H,m),8.71(1H,s).

3-ニトロフェノキシ酢酸メチルエステル **95a**

3-ニトロフェノール(2.78g)を DMF(20ml)に溶解し、ブromo酢酸メチル(3.67g)、炭酸カリウム(3.32g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥した後濃縮すると、表題化合物(4.2g, 99%)が得られた。

MS(ESI): 212 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz,CDCl₃) δ: 3.69 (2H, br s), 3.80 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.24-6.36 (3H, m), 7.02-7.10 (1H, m).

1-{(R)-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル}-3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]ウレア **97**

3-ニトロフェノキシ酢酸メチルエステル **95a** (1.82g)のメタノール(18ml)溶液に10%パラジウムカーボン(50%含水、180mg)を加え、水素雰囲気下、室温で30分

間攪拌した。パラジウムカーボンを濾過し、濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メチル 2-(3-アミノフェノキシ)アセテート **96a** (1.50g, 96%)を得た。このうちの 100mg をアセトニトリル(2ml)に溶解し、炭酸水素ナトリウム(55mg)を加えて氷冷し、クロロギ酸-4-ニトロフェニル(117mg)を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を氷冷し、(R)-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イルアミン **66**(148mg)と TEA(0.15ml)を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥した後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-メチル 2-(3-(3-(1-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)ウレイド)フェノキシ)アセテート(160mg, 65%)を得た。このうち 83mg をメタノール(3ml)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(300mg)を加えた。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(69mg, 88%)が得られた。

MS(m/z) : 424 ((M+H)⁺), 422 ((M-H)⁻)

IR(KBr) : 1639, 1565, 1477, 1442, 1292, 1240, 867 cm⁻¹

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:1.48-1.58(1H, m), 2.13-2.23(1H, m), 2.36-2.44(2H, m), 2.63-2.75(2H, m), 3.67-3.77 (4H, m), 3.90 (2H, t, J=4.9), 4.14 (1H, brs), 4.84 (1H, t, J=5.5), 6.34 (1H, d, 7.3), 6.46 (1H, dd, J=2.2, 8.0), 6.80 (1H, d, J=7.6), 7.08 (1H, dd, J=9.5, 9.5), 7.13 (1H, s), 7.41 (1H, ddd, J=2.6, 8.9, 8.9), 7.56 (1H, d, 8.3), 7.68 (1H, dd, J=2.2, 10.2), 7.86-7.89 (2H, m), 7.98 (1H, dd, J=5.9, 9.0), 8.35 (1H, s).

1-{(R)-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル}-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]ウレア **98**

化合物 **97** と同様の手法を用いて合成した[4-(3-{(R)-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル}ウレイド)フェノキシ]酢酸メチルエステル (74mg)をメタノール(5ml)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(140mg)を加えた後、室温下で 2 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィーで精製すると、表題化合物(58mg, 84%)が得られた。

MS(m/z) : 424 ((M+H)⁺), 422 ((M-H)⁻)

IR(KBr) : 3317, 2800, 1635, 1566, 1510, 1234, 1055, 835 cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.64 (1H, m), 2.25 (2H, m), 2.53 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.89 (1H, m), 3.69 (2H, s), 3.92 (2H, t, J= 4.7), 4.01 (2H, t, J= 4.7), 4.23 (1H, m), 5.00 (1H, d, J= 7.4), 6.82 (2H, d, J= 8.8), 7.12 (2H, d, J= 8.8), 7.17 (1H, m), 7.38 (2H, d, J= 8.5), 7.73-7.71 (3H, m).

2-[2-(*t*-ブチルジメチルシリニルオキシ)エトキシ]フェニルアミン **86d**

1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(940mg)、プロピレングリコール(0.8ml)をアセトニトリル(4ml)に溶解し、炭酸カリウム(790mg)を加え、70℃で6時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥した後、濃縮した。残渣をエタノール(20ml)に溶解し、10%パラジウムカーボン(50%含水、75mg)を加え水素雰囲気下一晩攪拌した後、濾別し、濃縮した。残渣を THF(20ml)に溶解し、イミダゾール(330mg)、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド(530mg)を加え室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(830mg, 47%)が得られた。

MS(m/z) : 268 ((M+H)⁺)

IR(neat) : 3473, 3374, 2933, 2859, 1618, 1508, 1466, 1440, 1255, 1219, 1126, 835, 779, 739cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.10 (6H, s), 0.91 (9H, s), 3.88 (2H, br s), 3.99 (2H, t, J= 5.2), 4.06 (2H, t, J= 5.2), 6.67-6.85 (4H, m).

1-{(R)-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル}-3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]ウレア **90**

2-[2-(*t*-ブチルジメチルシリニルオキシ)エトキシ]フェニルアミン **86d**(63mg)をジクロロメタン(3ml)に溶解し、炭酸水素ナトリウム(60mg)を加えて氷冷し、クロロギ酸-4-ニトロフェニル(52mg)を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液を氷

冷し、(R)-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イルアミン **66**(58mg)と TEA(0.15ml)を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥した後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-{2-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)エトキシ]フェニル}-3-{(R)-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル}ウレア(94mg, 75%)を得た。

このうちの 91mg を THF(4ml)に溶解し、TBAF(1N、0.18ml)を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(42mg, 59%)が得られた。

MS(m/z) : 424 ((M+H)⁺), 422 ((M-H)⁻)

IR(KBr) : 3332, 2808, 1633, 1604, 1549, 1248, 1219, 748 cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.66 (1H, m), 2.12-2.82 (5H, m), 3.74 (2H, m), 3.85 (2H, br s), 3.86 (2H, br s), 4.38 (1H, m), 6.06 (1H, m), 6.80 (1H, m), 6.94 (2H, m), 7.21-7.90 (8H, m).

1-{(R)-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル}-3-[2-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)フェニル]ウレア **88**

化合物 **90** と同様の手法を用いて合成した。

MS(m/z) : 438 ((M+H)⁺), 436 ((M-H)⁻)

IR(KBr) : 3331, 2954, 2809, 1640, 1601, 1548, 1450, 1248 cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.63-1.70 (1H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.26-2.36 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.87-2.92 (1H, m), 3.73 (2H, s), 3.84 (2H, t, J= 5.9), 4.09 (2H, t, J= 5.9), 4.37 (1H, m), 5.37 (1H, d, J= 7.6), 6.87-7.98 (11H, m).

1-{(R)-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-ピロリジン-3-イル}-3-[2-(4-ヒドロキシブトキシ)フェニル]ウレア **89**

化合物 **90** と同様の手法を用いて合成した。

MS(m/z) : 452 ((M+H)⁺), 450 ((M-H)⁻)

IR(neat) : 3332, 2948, 2806, 1653, 1601, 1549, 1450, 1248 cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.62-1.96 (6H, m), 2.26-2.40 (1H, m), 2.61-2.73 (2H, m), 2.85-2.94 (1H, m), 3.71 (2H, t, $J=5.9$), 3.75 (2H, s), 4.01 (2H, s), 4.38 (1H, m), 5.47 (1H, d, $J=7.6$), 6.80-8.03 (11H, m).

1-{(R)-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル}-3-[2-(2-ヒドロキシエトキシメチル)フェニル]ウレア **94**

2-ニトロベンジルアルコール **92**(500mg)をトルエン(30ml)に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液(20ml)、ブromo酢酸-*t*-ブチル(1.5ml)、TBAB(736mg)を加えた。この反応液を室温で3時間攪拌し、水で洗浄した。有機層を濃縮し、残渣をTHF(10ml)に溶解した。この反応液にメタノール(20ml)、水(20ml)、鉄粉(737mg)、塩化アンモニウム(1g)を加えた後、80℃で4時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、析出した固体を濾取すると、2-アミノベンジロキシ酢酸-*t*-ブチル(687mg, 89%)が得られた。この生成物を原料として用い、化合物 **97** と同様の手法を用いて、表題化合物を合成した。

MS(m/z) : 438 ($(\text{M}+\text{H})^+$)

IR(neat) : 1668, 1612, 1589, 1538, 1479, 1454, 1249, 1103, 869 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : (fumaric acid salt) 1.55-1.65 (1H, m), 2.16-2.25 (1H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.81 (2H, brs), 3.48 (2H, t, $J=4.9$), 3.59 (2H, t, $J=4.9$), 3.86 (2H, s), 4.17 (1H, brs), 4.47 (2H, s), 6.61 (2H, s), 6.92 (1H, dd, $J=8.5, 8.5$), 6.97 (1H, brs), 7.19 (1H, dd, $J=8.5, 8.5$), 7.24 (1H, d, $J=8.5$), 7.39-7.45 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J=8.5$), 7.69 (1H, d, $J=8.5$), 7.86-7.90 (4H, m), 7.97-8.01 (1H, m).

2-{2-(3-{(R)-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル}ウレイド)フェノキシ}-N,N-ジメチルアセタミド **75**

化合物 **96a** と同様の手法を用いて合成した N,N-ジメチル-2-(2-ニトロフェノキシ)アセタミド(900mg)をメタノール(10ml)に溶解し、10%パラジウムカーボン(90mg)を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、2-(2-アミノフェノキシ)-N,N-ジメチルアセタミド **70**(768mg, 98%)が得られた。この生成物を原料と

して用い、化合物 **97** と同様の手法を用いてウレア化し、表題化合物を合成した。

MS(m/z) : 465 ((M+H)⁺)

IR(neat) : 3057, 2956, 2802, 1654, 1604, 1541, 1453, 1248 cm⁻¹

¹H-NMR(300 MHz,CDCl₃) δ: 1.64-1.76 (1H, m), 2.26-2.47 (2H, m), 2.61-2.89 (3H, m), 2.96 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.76 (2H, s), 4.41 (1H, m), 4.68 (2H, s), 5.59 (1H, d, J= 7.3), 6.87-8.53 (11H, m).

1-{(R)-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル}-3-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]ウレア **74**

2-フルオロニトロベンゼン(980mg)、エチレングリコール(1.5ml)を DMF(5ml)に溶解し、水素化ナトリウム(290mg)を加え、80℃で 2 時間攪拌した後、反応溶液を濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥した後、濃縮した。残渣を THF(10ml)に溶解し、TEA(2mL)、塩化メシル(0.6mL)を加え室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(2-ニトロフェノキシ)エチル メタンスルホネート(1.7g, 92%)を得た。そのうちの 460mg を DMF(10ml)に溶解し、炭酸カリウム(1.6g)、ジメチルアミン塩酸塩(800mg)を加え室温で一晩攪拌した。さらに 75℃で 4 時間攪拌した後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N,N-ジメチル-2-(2-ニトロフェノキシ)エタナミン(280mg, 74%)を得た。このうちの 180mg をエタノール(20ml)に溶解し、10%パラジウムカーボン(50%含水、17mg)を加え、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した後、パラジウムカーボンを濾別し、濃縮した(140mg)。

(R)-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イルアミン **66**(60mg)をアセトニトリル(3ml)に溶解し、炭酸水素ナトリウム(60mg)を加えて氷冷し、クロロギ酸-4-ニトロフェニル(52mg)を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を氷冷し、さきほどの残渣の 70mg と TEA(0.11ml)を加え、70℃で 2 時間攪拌した。反応溶液に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を

乾燥した後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(27mg, 47%)を得た。

MS(m/z) : 451 ((M+H)⁺)

IR(KBr) : 3346, 2953, 2787, 1682, 1605, 1545, 1452, 1244, 1119, 748 cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.67 (1H, m), 2.29 (6H, s), 2.20-2.91 (7H, m), 3.74 (2H, s), 4.03 (2H, t, J= 5.6), 4.20 (1H, m), 5.86 (1H, m), 6.80-7.00 (3H, m), 7.26 (1H, m), 7.42 (1H, d, J= 9.9), 7.49 (1H, d, J= 8.2), 7.70-7.82 (4H, m).

1-{(R)-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル}-3-[2-(3-メトキシエトキシ)フェニル]ウレア **76**

2-メトキシエタノール(1.7ml)の DMF(20ml)溶液を氷冷し、カリウム *t*-ブトキシド(800mg)と 1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(1.0g)を加え、12 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。残渣をメタノール(50ml)に溶解し、10%パラジウムカーボン(50%含水、200mg)を加え、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、2-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミン **71**(856mg, 72%)が得られた。この生成物を原料として用い、化合物 **97** と同様の手法を用いてウレア化し、表題化合物を合成した。

MS(m/z) : 438 ((M+H)⁺)

IR(KBr) : 3331, 2940, 2808, 1642, 1542, 1448, 1246, 1124, 869, 746 cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.65-1.74 (1H, m), 2.28-2.41 (2H, m), 2.68 (2H, d, J= 4.9), 2.85-2.94 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.69-3.83 (4H, m), 4.09-4.18 (2H, m), 4.35-4.44 (1H, m), 5.21-5.25 (1H, m), 6.85-7.00 (3H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J= 9.9, 2.6), 7.47-7.53 (1H, m), 7.71-7.80 (3H, m), 8.08 (1H, dd, J=7.8, 1.7).

1-{(R)-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル}-3-[2-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]ウレア **87**

化合物 **90** と同様の手法を用いて、表題化合物を合成した。

MS(m/z) : 408 ((M+H)⁺), 406 ((M-H)⁻)

IR(neat) : 3315, 2953, 2805, 1635, 1552, 1480, 1449, 1250 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.59 (1H, m), 2.04-2.29 (2H, m), 2.56 (1H, dd, $J=6.3$, 9.9), 2.70-2.91 (4H, m), 3.66-3.76 (2H, m), 3.84 (2H, t, $J=5.9$), 4.33 (1H, m), 5.34 (1H, d, $J=8.3$), 7.11-7.77 (11H, m).

1-{(R)-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル}-3-[2-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]ウレア **80**

3-(2-ニトロフェニル)アクリル酸メチルエステル **78**(2.7g)のジクロロメタン(50ml)溶液に氷冷下、ジイソブチルアルミニウムヒドリド(0.95M ヘキサン溶液 : 30ml)を滴下し、室温で 24 時間攪拌した。反応溶液に水(30ml)を加えて 1 時間攪拌した。固形物を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をメタノール(50ml)に溶解した後 10%パラジウムカーボン(200mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて 5 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、3-(2-アミノフェニル)プロパン-1-オール(767mg, 39%)が得られた。この生成物を原料として用い、化合物 **90** と同様の手法を用いて、表題化合物を合成した。

MS(m/z) : 422 ($(\text{M}+\text{H})^+$), 420 ($(\text{M}-\text{H})^-$)

IR(KBr) : 3324, 2951, 2795, 1624, 1560, 1251 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.63-1.80 (3H, m), 2.27-2.36 (1H, m), 2.50-2.61 (2H, m), 2.63-2.67 (2H, m), 2.81-2.86 (2H, m), 3.54 (2H, t, $J=6.3$), 3.81 (2H, s), 4.25-4.32 (1H, m), 7.04 (1H, ddd, $J=1.9$, 12.1, 12.1), 7.14 (1H, ddd, $J=1.9$, 12.1, 12.1), 7.19 (1H, d, $J=12.1$), 7.29 (1H, ddd, $J=3.8$, 12.1, 12.1), 7.45 (1H, d, $J=12.1$), 7.50 (1H, dd, $J=3.8$, 12.1), 7.54 (1H, d, $J=12.1$), 7.80-7.82 (2H, m), 7.87 (1H, dd, $J=5.7$, 9.1).

1-{(R)-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル}-3-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]フェニル]ウレア **91**

化合物 **90** と同様の手法を用いて、表題化合物を合成した。

MS(m/z) : 468 ($(\text{M}+\text{H})^+$), 466 ($(\text{M}-\text{H})^-$)

IR(KBr) : 3344, 2926, 1660, 1603, 1547, 1447, 1249, 1118, 1067, 748 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.66 (1H, m), 2.17-2.59 (2H, m), 2.48-2.54 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.60-3.86 (8H, m), 4.05 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.71 (1H, d, $J=8.6$), 6.82-7.04 (2H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.46 (1H, t, $J=8.2$), 7.61 (1H, s), 7.74-7.83 (3H, m), 8.24 (1H, d, $J=8.8$).

(R)-2-(2-(3-(1-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)ウレイド)フェノキシ)アセタミド **77**

化合物 **75** と同様の手法を用いて、表題化合物を合成した。

MS(ESI): 437 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.50-1.56 (1H, m), 2.14-2.23 (1H, m), 2.35-2.44 (2H, m), 2.63-2.74 (2H, m), 3.73 (2H, dd, $J=10.1, 11.4$), 4.14 (1H, brs), 4.45 (2H, s), 6.82-6.88 (3H, m), 6.95 (1H, d, $J=5.5$), 7.37-7.42 (1H, m), 7.53-7.68 (4H, m), 7.85-7.88 (3H, m), 7.95-8.03 (2H, m).

(R)-1-(1-((6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-3-(2-(メトキシメチル)フェニル)ウレア **73**

(2-ニトロフェニル)メタノール(1g)の THF(20mL)溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム(60%, 290mg)を加え、1時間攪拌した。ヨウ化メチル(0.53mL)を加えて室温で2時間攪拌後、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、1-(メトキシメチル)-2-ニトロベンゼン(580mg, 53%)が得られた。このうちの 570mg をメタノール(6mL)に溶解し、THF(17mL)、水(17mL)、鉄粉(1g)、塩化アンモニウム(570mg)、を加え、65℃で3時間攪拌した。濾過し、濾液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、2-(メトキシメチル)アニリン **68**(390mg, 68%)が得られた。このうちの 68mg を原料として用い、化合物 **90** と同様の手法を用いて、表題化合物を合成した。

MS(ESI): 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.50-1.60 (1H, m), 2.12-2.23 (1H, m), 2.39-2.45 (2H,

m), 2.64-2.74 (2H, m), 3.13 (0.5H, s), 3.27 (3H, s), 3.34-3.38 (1.5H, m), 3.74 (2H, s), 4.10-4.17 (1H, m), 4.37 (2H, s), 6.92(1H, dd, J=7.4, 7.4), 7.40 (1H, ddd, J=2.6, 8.8, 8.8), 7.55 (1H, d, J=8.5), 7.67 (1H, dd, J=2.6, 10.4), 7.84-7.88 (3H, m), 7.97 (1H, dd, J=6.0, 8.9).

ヒト末梢血好酸球由来CCR3 発現細胞を用いたCCR3 阻害作用の評価

化合物の *in vitro* CCR3 阻害作用は、ヒト CCR3 発現細胞を用いて、CCR3 特異的なアゴニストであるヒトエオタキシンによって誘導される細胞内カルシウム濃度上昇の抑制作用で評価した。ヒト CCR3 をコードする cDNA を正常ヒト末梢血好酸球よりクローニングし、発現ベクター pEF BOS-neo (Nucleic Acids Research.18 (17) : 5322, 1990) に導入し、pEF BOS-neo-CCR3 を作成した。次に、エレクトロポレーション法により、pEF BOS-neo-CCR3 を B300-19 (マウス pre-B 細胞、Cell.27 (2part1) : 381-390, 1981) にトランスフェクションし、2 mg/ml の抗生物質 G418 二硫酸塩に耐性な安定株を得た (Blood. 93 (1) : 34-42, 1999)。この細胞株を 1%牛胎児血清を含む RPMI1640 培地 (Gibco、BRL、メリーランド州、米国) に懸濁し、5 μ M の fura-2/AM (同仁化学、熊本、日本) を加え、37°C で 30 分間インキュベーションした。これを細胞内カルシウム測定溶液 (0.1%牛血清アルブミン, 130 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 2.5 mM CaCl₂, 5.5 mM glucose, 20 mM HEPES (pH 7.4)) で 3 回洗浄し、同溶液に懸濁した。細胞懸濁液をスターラーで攪拌しながら 340 nm 及び 380 nm で励起して 500 nm の蛍光を測定し、細胞内カルシウム濃度上昇を Grynkiewicz らの方法 (J.Biol.Chem. 260(6) : 3440-3450, 1985) により算出した。細胞懸濁液に化合物を添加して 1 分間前処理した後、ヒトエオタキシン (Peptrotech Inc、ニュージャージー州、米国) 50 ng/ml を添加することで CCR3 受容体を刺激した。化合物の入っていない溶液を添加した際の細胞内カルシウム濃度上昇と様々な濃度の化合物を添加した際の細胞内カルシウム濃度上昇から、化合物のそれぞれの濃度における抑制率を算出し、これらの値をもとに化合物の IC₅₀ 値 (ヒトエオタキシン刺激による細胞内カルシウム濃度上昇を 50%抑制する濃度) を算出した。

ヒト末梢血好酸球脱顆粒阻害作用の評価

健康人より提供された全血 50 ml を PBS で 2 倍希釈した後、HISTOP AQUE 1083 (Sigma、ミズーリ州、米国) 上に重層して遠心分離し、密度比重勾配法によって顆粒球分画を得た。この分画を滅菌蒸留水で溶血した後、抗 CD16 抗体-マイクロビーズと磁気細胞分離システム (Miltenyi Biotec、Bergisch Gladbach、ドイツ) を用い、精製好酸球 (好酸球比率 > 95%) を得た。この好酸球を 0.1%BSA 含有 RPMI 1640 培地に懸濁し、 4×10^4 /well となるように 96 穴プレートに分注して実験に用いた。なお、各ウェルは前もって 2.5%BSA 含有 PBS により 37°C で 2 時間処理してブロッキングを行った。ヒトエオタキシン 5 ng/ml を添加後、CO₂ インキュベーター内に細胞を 4 時間静置した。この後、細胞上清を回収して上清中の EDN 量を PharmaciaEPXRIA キット (Pharmacia Corporation、ニュージャージー、米国) によって測定した。ヒトエオタキシンによる刺激時に DMSO に溶解した化合物を添加し (最終 DMSO 濃度 0.1%) EDN 遊離に対する阻害作用を IC₅₀ 値 (ヒトエオタキシン刺激による EDN 遊離を 50%抑制する濃度) で示した。

【第 2 章】

1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-オール 100

メチルマグネシウムブロミドの 0.93 M THF 溶液(3.0 mL, 2.8 mmol)を氷冷し、1-ベンジル-4-ピペリドン **99**(0.47 mL, 2.5 mmol)の THF(6 mL)溶液を滴下した。滴下終了後、氷浴を外し室温で攪拌し、5.5 時間後、水を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 375 mg(72%)を得た。
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.24(3H, s), 1.52-1.82(5H m), 2.30-2.43(2H, m), 2.49-2.62(2H, m), 3.52(2H, s), 7.22-7.35(5H, m).
MS(ESI): 206 (M+H)⁺

N-(1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-イル)アセタミド 101

1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-オール **100**(370 mg, 1.8 mmol)のアセトリトリ

ル(2.5 mL)溶液を氷冷し、激しく攪拌しながら濃硫酸(1.9 mL)をゆっくりと滴下した。滴下終了後、氷浴を外し室温で攪拌し、7 時間後、氷水に注いだ。水層を水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にした後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 364 mg(82%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.39(3H, s), 1.60-1.70(2H, m), 1.94(3H, s), 1.98-2.06(2H, m), 2.16-2.28(2H, m), 2.50-2.60(2H, m), 3.49(2H, s), 5.20(1H, br s), 7.22-7.32(5H, m).
MS(ESI): 247 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(R)-*t*-ブチル 4-(1-ベンジル-4-メチルピペラジン-4-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-4-オキシブタン-2-イルカルバメート **116a**

N-(1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-イル)アセトアミド **101**(197 mg, 0.8 mmol)を 6 *N* 塩酸(5mL)に溶解し、加熱還流した。4 日後放冷し、氷水で希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にてアルカリ性にし、クロロホルム/エタノール=3/1 で抽出し、乾燥後濃縮した。得られた粗生成物をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、(R)-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(2-フルオロフェニル)酪酸 **138a**(30 mg, 0.10 mmol)、HOBt(21 mg, 0.16 mmol)、NEM(14 μL , 0.11 mmol)、EDCI 塩酸塩(23 mg, 0.12 mmol)を順次加え、室温で攪拌した。12 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 46 mg(quant.)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.38(9H, s), 1.39(3H, s), 1.61-1.72(2H, m), 1.99-2.10(2H, m), 2.18-2.35(3H, m), 2.38-2.47(1H, m), 2.51-2.61(2H, m), 2.92(2H, d, $J=6.8$ Hz), 3.49(2H, s), 4.01-4.12(1H, m), 5.38(1H, br s), 5.52(1H, br s), 6.99-7.06(1H, m), 7.08(1H, dt, $J=1.2, 7.5$ Hz), 7.18-7.32(7H, m).
MS(ESI): 484($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(R)-3-アミノ-*N*-(1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)ブタンアミド・二塩酸塩 **117a**

(*R*)-*t*-ブチル 4-(1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-1-(2-フルオロフェニル)-4-オキソブタン-2-イルカルバメート **116a** (46 mg, 0.10 mmol)を 10%塩化水素／メタノール溶液(3 mL)に溶解し、室温で 12 時間攪拌した後濃縮し、表題化合物 36 mg(84%)を得た。

IR(KBr): 3426, 2933, 1660, 1555, 1494, 1455, 1232. (cm^{-1}).

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : 1.40(3H, s), 1.75(2H, br t, $J=13.8$ Hz), 2.11-2.33(1H, m), 2.45-2.73(4H, m), 2.97-3.40(5H, m), 3.76-3.89(1H, m), 4.39(2H, s), 7.14-7.28(2H, m), 7.32-7.44(2H, m), 7.48-7.61(5H, m).

MS(ESI): 384($\text{M}+\text{H}$) $^+$

1-ベンジル-4-フェニルピペリジン-4-オール **106a**

アルゴン雰囲気下、フェニルリチウム／シクロヘキサン-ジエチルエーテル溶液 (1.05M, 5.0mL, 5.3mmol)を氷冷し、1-ベンジル-4-ピペリドン **99**(0.5mL, 2.7mmol)の THF(3mL)溶液を滴下した。滴下終了後、氷浴を外し室温で攪拌し、6 時間後、蒸留水を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 382mg(53%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.65(1H, br s), 1.70-1.81(2H, m), 2.10-2.25(2H, m), 2.41-2.55(2H, m), 2.73-2.86(2H, m), 3.59(2H, s), 7.22-7.41(8H, m), 7.49-7.56(2H, m).

MS(ESI): 268($\text{M}+\text{H}$) $^+$

N-(1-ベンジル-4-フェニルピペリジン-4-イル)アセタミド **107a**

1-ベンジル-4-フェニルピペリジン-4-オール **106a**(382mg, 1.4mmol)のアセトニトリル(3mL)溶液を氷冷し、激しく攪拌しながら濃硫酸(1.6mL)をゆっくりと滴下した。滴下終了後、氷浴を外し室温で攪拌し、7 時間後、氷水に注いだ。水層を水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にした後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 350mg(79%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 2.02(3H, s), 2.08-2.20(2H, m), 2.23-2.42(4H, m),

2.72-2.88(2H, m), 3.54(2H, s), 5.51(1H, br s), 7.18-7.45(10H, m).

MS(ESI): 309(M+H)⁺

(3R)-N-(1-ベンジル-4-フェニルピペリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116b**

アルゴン雰囲気下、N-(1-ベンジル-4-フェニルピペリジン-4-イル)アセタミド **107a**(101mg, 0.33mmol)を THF(0.2mL)に懸濁し、チタンテトライソプロポキシド(96μL, 0.32mmol)、ジフェニルシラン(0.15mL, 0.81mmol)を加え、室温で撹拌した。12 時間後、酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて激しく撹拌した。生じた白色固体を濾別し、濾液を分液後、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。粗生成物として得られた 1-ベンジル-4-フェニルピペリジン-4-アミンをジクロロメタン(3mL)に溶解し、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138a**(30mg, 0.1mmol)、HOBt(20mg, 0.15mmol)、NEM(14μL, 0.11mmol)、EDCI・塩酸塩(23mg, 0.12mmol)を加え、室温で撹拌した。12 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 60mg(quant.)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.36(9H, s), 2.07-2.20(2H, m), 2.25-2.52(6H, m), 2.74-2.82(2H, m), 2.85-2.94(2H, m), 3.54(2H, s), 4.02-4.12(1H, m), 5.39-5.52(1H, m), 5.92(1H, br s), 7.01-7.10(2H, m), 7.18-7.27(4H, m), 7.29-7.35(6H, m), 7.38-7.42(2H, m).

MS(ESI): 546(M+H)⁺

(3R)-3-アミノ-N-(1-ベンジル-4-フェニルピペリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)ブタナミド・二塩酸塩 **117b**

アルゴン雰囲気下、(3R)-N-(1-ベンジル-4-フェニルピペリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116b** (60mg, 0.1mmol)を酢酸エチル(1mL)に溶解し、4M 塩化水素／1, 4-ジオキサン

溶液(2mL)を加え、室温で撹拌した。12 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、精製物をメタノール溶液とし、10%塩化水素／メタノール溶液を加えて塩化し、これを濃縮し、表題化合物 11mg(22%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : (2HCl salt) 2.15-2.25(2H, m), 2.64-3.09(6H, m), 3.35-3.48(4H, m), 3.70-3.80(1H, m), 4.43 (2H, s), 7.15-7.57(14H, m).

MS(ESI): 446(M+H) $^+$

4-ジベンジルピペリジン-4-オール **106b**

アルゴン雰囲気下、塩化ベンジルマグネシウム／THF 溶液(1.03M, 3mL, 3.1mmol)を THF(3mL)で希釈し、氷冷下、1-ベンジル-4-ピペリドン **99**(0.52mL, 2.8mmol)の THF(2mL)溶液を滴下した。滴下終了後、氷浴を外し室温で撹拌し、10 時間後、蒸留水を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 382mg(48%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.50(2H, br d, $J=12.0$ Hz), 1.60-1.81(3H, m), 2.22-2.37(2H, m), 2.58-2.68(2H, m), 2.76(2H, s), 3.51(2H, s), 7.16-7.35(10H, m).

MS(ESI): 282(M+H) $^+$

N-(1, 4-ジベンジルピペリジン-4-イル)アセタミド **107b**

1, 4-ジベンジルピペリジン-4-オール **106b** (363mg, 1.3mmol)のアセトニトリル(3mL)溶液を氷冷し、激しく撹拌しながら濃硫酸(2.0mL)をゆっくりと滴下した。滴下終了後、氷浴を外し室温で撹拌し、6 時間後、氷水に注いだ。水層を水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にした後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 118mg(28%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.65-1.77(2H, m), 1.95(3H, s), 2.02-2.17(4H, m), 2.63-2.72(2H, m), 3.08(2H, s), 3.48(2H, s), 4.70(1H, br s), 7.09(2H, d, $J=6.6$ Hz),

7.18-7.34(8H, m).

MS(ESI): 322(M+H)⁺

(3R)-N-(1, 4-ジベンジルピペリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116c**

アルゴン雰囲気下、N-(1, 4-ジベンジルピペリジン-4-イル)アセタミド **107b** (104mg, 0.32mmol)を THF(0.2mL)に懸濁し、チタンテトライソプロポキシド(96μL, 0.32mmol)、ジフェニルシラン(0.15mL, 0.81mmol)を加え、室温で撹拌した。12 時間後、酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて激しく撹拌した。生じた白色固体を濾別し、濾液を分液後、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をジクロロメタン (3mL)に溶解し、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138a**(29mg, 0.1mmol)、HOBt(20mg, 0.15mmol)、NEM(14μL, 0.11mmol)、EDCI・塩酸塩(23mg, 0.12mmol)を加え、室温で撹拌した。12 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 56mg(quant.)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.37(9H, s), 1.64-1.78(2H, m), 1.87-1.97(1H, m), 2.06-2.34(4H, m), 2.37-2.46(1H, m), 2.62-2.73(2H, m), 2.89-3.03(3H, m), 3.13-3.23(1H, m), 3.49(2H, s), 4.02-4.14(1H, m), 4.96(1H, br s), 5.47(1H, br s), 6.98-7.11(4H, m), 7.16-7.32(10H, m).

MS(ESI): 560(M+H)⁺

(3R)-3-アミノ-N-(1, 4-ジベンジルピペリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)ブタナミド・二塩酸塩 **117c**

アルゴン雰囲気下、(3R)-N-(1, 4-ジベンジルピペリジン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116c** (56mg, 0.1mmol)を酢酸エチル(1mL)に溶解し、4M 塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液(2mL)を加え、室温で撹拌した。12 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢

酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(フリー塩基)31mg(67%)を得た。表題化合物(フリー塩基)をメタノール溶液とし、10%塩化水素／メタノール溶液を加えて塩化し、これを濃縮し、表題化合物(二塩酸塩)31mgを得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : (2HCl salt) 1.78-1.86(2H, m), 2.36-2.42(1H, m), 2.57(2H, d, $J=3.0$ Hz), 2.58-2.64(1H, m), 2.93-3.32(8H, m), 3.80-3.90(1H, m), 4.33(2H, s), 7.06-7.54(14H, m).

MS(ESI): 460(M+H) $^+$

1-メチル-4-フェニルピペリジン-4-オール **106c**

アルゴン雰囲気下、フェニルリチウム／シクロヘキサン-ジエチルエーテル溶液(1.05M, 7.7mL, 8.1mmol)を THF(5mL)で希釈し、氷冷下、1-メチル-4-ピペリドン **103**(0.5mL, 4.1mmol)の THF(3mL)溶液を滴下した。滴下終了後氷浴を外し室温で攪拌し、1.5 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 877mg(97%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.71-1.79(2H, m), 1.85(1H, br s), 2.12-2.22(2H, m), 2.34(3H, s), 2.40-2.50(2H, m), 2.70-2.78(2H, m), 7.23-7.29(1H, m), 7.32-7.39(2H, m), 7.48-7.54(2H, m).

MS(ESI): 192(M+H) $^+$

N-(1-メチル-4-フェニルピペリジン-4-イル)アセタミド **107c**

1-メチル-4-フェニルピペリジン-4-オール **106c** (300mg, 1.6mmol)のアセトニトリル(2.8mL)溶液を氷冷し、激しく攪拌しながら濃硫酸(1.8mL)をゆっくりと滴下した。滴下終了後氷浴を外し室温で攪拌し、16 時間後、氷水に注いだ。水層を水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にした後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 233mg(64%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :2.00(3H, s), 2.07-2.39(6H, m), 2.31(3H, s), 2.74(2H, br d, $J=11.2$ Hz), 5.63-5.73(1H, m), 7.18-7.24(1H, m), 7.28-7.41(4H, m).

MS(ESI): 233($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(1-メチル-4-フェニルピペリジン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116d**

アルゴン雰囲気下、N-(1-メチル-4-フェニルピペリジン-4-イル)アセタミド **107c** (58mg, 0.25mmol)を THF(0.1mL)に懸濁し、チタンテトライソプロポキシド(75 μL , 0.25mmol)、ジフェニルシラン(0.12mL, 0.65mmol)を加え、室温で撹拌した。12時間後、酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて激しく撹拌した。生じた白色固体を濾別し、濾液を分液後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。アルゴン雰囲気下、得られた粗生成物をジクロロメタン(3mL)に溶解し、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138a**(31mg, 0.10mmol)、HOBT(20mg, 0.15mmol)、NEM(14 μL , 0.11mmol)、EDCI・塩酸塩(23mg, 0.12mmol)を加え、室温で撹拌した。17時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 49mg(quant.)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.36(9H, s), 2.08-2.21(2H, m), 2.23-2.53(6H, m), 2.33(3H, s), 2.72-2.82(2H, m), 2.84-2.96(2H, m), 4.03-4.13(1H, m), 5.46(1H, br d, $J=8.0$ Hz), 6.00(1H, br s), 7.00-7.09(2H, m), 7.18-7.25(3H, m), 7.31-7.36(2H, m), 7.37-7.41(2H, m).

MS(ESI): 470($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(1-メチル-4-フェニルピペリジン-4-イル)ブタナミド・二塩酸塩 **117d**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(1-メチル-4-フェニルピペリジン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116d** (49mg,

0.10mmol)を 10%塩化水素／メタノール溶液(3mL)に溶解し、室温で 3 時間撹拌した後濃縮し、表題化合物 31mg(67%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :(2HCl salt) 2.17-2.31(2H, m), 2.70(1H, dd, $J=8.4$, 17.0 Hz), 2.77-3.14(6H, m), 2.98(3H, s), 3.29-3.44(1H, m), 3.47-3.61(2H, m), 3.75-3.84(1H, m), 7.13-7.48(9H, m).

MS(ESI): 370($\text{M}+\text{H}$) $^+$

4-フェニル-2H-テトラヒドロピラン-4-オール **106d**

アルゴン雰囲気下、フェニルリチウム／シクロヘキサン-ジエチルエーテル溶液(1.05M, 10.3mL, 10.8mmol)を THF(5mL)で希釈した溶液を氷冷し、2H-テトラヒドロピラン-4-オン **104**(0.5mL, 5.4mmol)の THF(5mL)溶液を滴下した。滴下終了後、氷浴を外し室温で撹拌し、3 時間後、蒸留水を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 827mg(86%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.65-1.72(2H, m), 1.75(1H, s), 2.18(2H, dt, $J=5.1$, 12.9 Hz), 3.83-3.91(2H, m), 3.94(2H, dt, $J=2.1$, 11.7 Hz), 7.25-7.32(1H, m), 7.35-7.42(2H, m), 7.47-7.53(2H, m).

MS(ESI): 179($\text{M}+\text{H}$) $^+$

N-(4-フェニル-2H-テトラヒドロピラン-4-イル)アセタミド **107d**

4-フェニル-2H-テトラヒドロピラン-4-オール **106d** (307mg, 1.7mmol)のアセトニトリル(2.8mL)溶液を氷冷し、激しく撹拌しながら濃硫酸(1.9mL)をゆっくりと滴下した。滴下終了後、氷浴を外し室温で撹拌し、12 時間後、氷水に注いだ。水層を水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にした後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 63mg(17%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.96(3H, s), 2.17-2.19(2H, m), 2.31(2H, dd, $J=2.2$, 14.2 Hz), 3.70(2H, dt, $J=2.2$, 11.6 Hz), 3.82(2H, dt, $J=11.6$, 3.6 Hz), 6.01-6.13(1H, m), 7.20-7.27(1H, m), 7.30-7.39(4H, m).

MS(ESI): 220(M+H)⁺

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-フェニル-2H-テトラヒドロピラン-4-イル)ブタナミド **116e**

アルゴン雰囲気下、N-(4-フェニル-2H-テトラヒドロピラン-4-イル)アセタミド **107d** (63mg, 0.29mmol)を THF(0.1mL)に懸濁し、チタンテトライソプロポキシド (85μL, 0.29mmol)、ジフェニルシラン(0.13mL, 0.70mmol)を加え、室温で撹拌した。14 時間後、酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて激しく撹拌した。生じた白色固体を濾別し、濾液を分液後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。アルゴン雰囲気下、得られた粗生成物をジクロロメタン(3mL)に溶解し、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138a**(30mg, 0.1mmol)、HOBt(20mg, 0.15mmol)、NEM(14μL, 0.11mmol)、EDCI・塩酸塩(24mg, 0.13mmol)を加え、室温で撹拌した。12 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 43mg(93%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.37(9H, s), 2.11-2.24(2H, m), 2.27-2.42(2H, m), 2.49(2H, br d, J=5.7 Hz), 2.99(2H, br d, J=6.6 Hz), 3.70-3.79(2H, m), 3.83-3.91(2H, m), 4.03-4.13(1H, m), 5.27(1H, br s), 6.14(1H, br s), 7.00-7.10(2H, m), 7.16-7.29(3H, m), 7.32-7.42(4H, m).

MS(ESI): 457(M+H)⁺

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-フェニル-2H-テトラヒドロピラン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **117e**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-フェニル-2H-テトラヒドロピラン-4-イル)ブタナミド **116e** (42mg, 0.1mmol)を 10%塩化水素／メタノール溶液(3mL)に溶解し、室温で 13 時間撹拌した後濃縮し、表題化合物 30mg(83%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ:(HCl salt) 2.03-2.15(2H, m), 2.33-2.46(2H, m), 2.57(1H,

dd, J=8.1, 16.8 Hz), 2.73(1H, dd, J=4.4, 16.8 Hz), 2.99(1H, dd, J=8.5, 13.9 Hz), 3.07(1H, dd, J=6.0, 13.9 Hz), 3.69-3.88(5H, m), 7.15-7.45(9H, m).

MS(ESI): 357(M+H)⁺

4-フェニルチアン-4-オール **106e**

アルゴン雰囲気下、フェニルリチウム／シクロヘキサン-ジエチルエーテル溶液 (1.05M, 9.5mL, 10.0mmol)を THF(5mL)で希釈した溶液を氷冷し、4-オキソチアン **105**(582mg, 5.0mmol)の THF(5mL)溶液を滴下した。滴下終了後、氷浴を外し室温で攪拌し、2.5 時間後、蒸留水を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 569mg(58%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.51(1H, s), 1.98-2.06(2H, m), 2.19(2H, dt, J=3.5, 13.3 Hz), 2.43-2.52(2H, m), 3.17-3.27(2H, m), 7.25-7.31(1H, m), 7.34-7.40(2H, m), 7.45-7.51(2H, m).

MS(ESI): 195(M+H)⁺

N-(4-フェニルチアン-4-イル)アセタミド **107e**

4-フェニルチアン-4-オール **106e** (307mg, 1.6mmol)のアセトニトリル(3mL)溶液を氷冷し、激しく攪拌しながら濃硫酸(1.9mL)をゆっくりと滴下した。滴下終了後、氷浴を外し室温で攪拌し、12 時間後、氷水に注いだ。水層を水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にした後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 310mg(76%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 2.06(3H, s), 2.14-2.26(2H, m), 2.50-2.60(2H, m), 2.62-2.72(2H, m), 2.89-3.00(2H, m), 5.54(1H, br s), 7.21-7.29(1H, m), 7.31-7.38(4H, m).

MS(ESI): 236(M+H)⁺

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-

フェニルチアン-4-イル)ブタナミド **116f**

アルゴン雰囲気下、N-(4-フェニルチアン-4-イル)アセタミド **107e** (60mg, 0.25mmol)を THF(0.1mL)に懸濁し、チタンテトライソプロポキシド(76μL, 0.26mmol)、ジフェニルシラン(0.12mL, 0.65mmol)を加え、室温で撹拌した。13 時間後、酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて激しく撹拌した。生じた白色固体を濾別し、濾液を分液後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。アルゴン雰囲気下、得られた粗生成物をジクロロメタン(3mL)に溶解し、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138a**(40mg, 0.13mmol)、HOBt(28mg, 0.21mmol)、NEM(19μL, 0.15mmol)、EDCI・塩酸塩(31mg, 0.16mmol)を加え、室温で撹拌した。13 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 60mg(94%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.37(9H, s), 2.12-2.25(2H, m), 2.49-2.59(4H, m), 2.62(1H, br d, $J=14.1$ Hz), 2.72(1H, br d, $J=13.9$ Hz), 2.89-3.01(4H, m), 4.05-4.15(1H, m), 5.30(1H, br d, $J=6.1$ Hz), 6.04(1H, br s), 7.01-7.11(2H, m), 7.19-7.28(3H, m), 7.31-7.38(4H, m).

MS(ESI): 473(M+H) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-フェニルチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **117f**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-フェニルチアン-4-イル)ブタナミド **116f** (26mg, 0.06mmol)を 10%塩化水素／メタノール溶液(3mL)に溶解し、室温で 16 時間撹拌した後濃縮し、表題化合物 19mg(84%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : (HCl salt) 2.06-2.18(2H, m), 2.45-2.54(2H, m), 2.57-2.80(2H, m), 2.61(1H, dd, $J=8.1, 16.8$ Hz), 2.79(1H, dd, $J=4.1, 16.8$ Hz), 2.93-3.14(4H, m), 3.70-3.82(1H, m), 7.16-7.28(3H, m), 7.30-7.45(6H, m).

MS(ESI): 373(M+H) $^+$

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-フェニル-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **116g**

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-フェニルチアン-4-イル)ブタナミド(33mg, 0.07mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(>65%)(38mg, >0.14mmol)を2回に分けて添加した。2時間後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 30mg(85%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.34(9H, s), 2.52-2.78(5H, m), 2.85-3.05(5H, m), 3.23-3.41(2H, m), 4.10-4.21(1H, m), 5.11(1H, br d, $J=8.3$ Hz), 7.00-7.14(2H, m), 7.02(1H, br s), 7.18-7.31(3H, m), 7.32-7.38(4H, m).

MS(ESI): 505($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-フェニル-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **117g**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-フェニル-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **116g** (30mg, 0.06mmol)を10%塩化水素／メタノール溶液(3mL)に溶解し、室温で12時間攪拌した後濃縮し、表題化合物 24mg(92%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : (HCl salt) 2.54-2.65(2H, m), 2.65(1H, dd, $J=8.3$, 17.1 Hz), 2.83(1H, dd, $J=3.9$, 17.1 Hz), 2.84-2.95(2H, m), 2.99-3.15(4H, m), 3.30-3.42(2H, m), 3.77-3.88(1H, m), 7.17-7.46(9H, m).

MS(ESI): 405($\text{M}+\text{H}$) $^+$

4-オキソチアン O-ベンジルオキシム **109**

アルゴン雰囲気下、4-オキソチアン **105**(500mg, 4.30mmol)の16%含水メタノール(60mL)溶液にO-ベンジロキシアミン・塩酸塩(1.37g, 8.60mmol)、酢酸ナトリ

ウム(1.76g, 21.5mmol)を加え、加熱還流した。2 時間後放冷し、蒸留水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 1.95g(quant.)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :2.55(2H, t, $J=5.8$ Hz), 2.70(2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.78(2H, t, $J=5.8$ Hz), 2.86(2H, t, $J=5.8$ Hz), 5.06(2H, s), 7.30-7.35(5H, m).

MS(ESI): 222($\text{M}+\text{H}$) $^+$

N-ベンジルオキシ 4-(ピリジン-2-イル)チアン-4-アミン 110

アルゴン雰囲気下、2-ブロモピリジン(890mg, 5.60mmol)のジエチルエーテル(10mL)溶液を-78°Cに冷却し、n-ブチルリチウム／ヘキサン溶液(1.60M, 4.2mL, 6.80mmol)を加えた。10 分間攪拌後、4-オキシチアン O-ベンジルオキシム 109 (500mg, 2.30mmol)のジエチルエーテル(10mL)溶液を滴下し、その後ゆっくりと 0°Cまで昇温した。5 時間後、飽和食塩水を加えてジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 512mg(75%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :2.19-2.33(4H, m), 2.46(2H, d, $J=14$ Hz), 3.05-3.12(2H, m), 4.65(2H, s), 6.42(1H, s), 7.16(1H, dd, $J=4.8, 7.6$ Hz), 7.23-7.38(5H, m), 7.66(1H, td, $J=1.9, 7.7$ Hz), 8.60(1H, d, $J=4.0$ Hz).

MS(ESI): 301($\text{M}+\text{H}$) $^+$

4-(ピリジン-2-イル)チアン-4-アミン 111

アルゴン雰囲気下、N-ベンジルオキシ 4-(ピリジン-2-イル)チアン-4-アミン 110 (300mg, 1.00mmol)のアセトニトリル(17mL)溶液に蒸留水(1mL)、モリブデンヘキサカルボニル(264mg, 1.00mmol)を加え、加熱還流した。3 時間後放冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 60mg(31%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.99(2H, d, $J=15$ Hz), 2.28-2.36(2H, m), 2.50-2.55(2H, m), 3.11-3.18(2H, m), 7.14-7.18(1H, m), 7.42(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.68(1H, dt, $J=2.0$, 7.8 Hz), 8.57(1H, d, $J=4.0$ Hz).

MS(ESI): 195($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(ピリジン-2-イル)チアン-4-イル)ブタナミド **116h**

アルゴン雰囲気下、4-(ピリジン-2-イル)チアン-4-アミン **111**(60mg, 0.31mmol)の DMF(4mL)溶液に(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138a**(88mg, 0.30mmol)、HATU(135mg, 36mmol)、DIPEA(0.26mL, 1.48mmol)を加えて室温で撹拌した。24 時間後、蒸留水を加えてジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 119mg(85%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.36(9H, s), 2.27-2.57(7H, m), 2.88-2.99(5H, m), 4.13(1H, br s), 5.82(1H, br s), 6.07(1H, br s), 6.99-7.08(2H, m), 7.15-7.23(3H, m), 7.39(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.68(1H, t, $J=6.8$ Hz), 8.57(1H, br s).

MS(ESI): 474($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(ピリジン-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **116-2h**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(ピリジン-2-イル)チアン-4-イル)ブタナミド **116h** (33mg, 0.07mmol)のアセトニトリル(2mL)溶液に、TPAP(1.2mg, 3.5 μmol)、NMO(29mg, 0.21mmol)、粉末 MS4A(3.0mg)を加えて室温で撹拌した。12 時間後反応液を濃縮し、酢酸エチルを加えてセライト濾過し、再度これを濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 16mg(44%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.35(9H, s), 2.51(2H, br s), 2.74-2.97(6H, m),

3.08-3.12(2H, m), 3.28(2H, br s), 4.16(1H, br s), 5.39(1H, br s), 6.75(1H, br s),
7.01-7.10(2H, m), 7.21-7.26(3H, m), 7.68(1H, d, J=8.0 Hz), 7.70(1H, t, J=7.2 Hz),
8.56(1H, br s).

MS(ESI): 506(M+H)⁺

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(ピリジン-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・二塩酸塩 **117h**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(ピリジン-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **116-2h** (15mg, 0.03mmol)を 10%塩化水素／メタノール溶液(6mL)に溶解し、室温で 12 時間攪拌した後濃縮し、表題化合物 10mg(quant.)を得た。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ:(2HCl salt) 2.72-3.17(12H, m), 3.47-3.58(2H, m), 3.80(1H, br s), 7.14-7.22(2H, m), 7.31-7.40(2H, m), 7.98(1H, br s), 8.21(1H, br s), 8.59(1H, br s), 8.76(1H, br s).

MS(ESI): 406(M+H)⁺

4-(チアゾール-2-イル)チアン-4-オール **106f**

アルゴン雰囲気下、チアゾール(0.2mL, 2.8mmol)の THF(3mL)溶液を-78°Cに冷却し、*n*-ブチルリチウム／ヘキサン溶液(1.57M, 1.8mL, 2.8mmol)を滴下した。20 分後、4-オキソチアン **105**(301mg, 2.6mmol)の THF(3mL)溶液を滴下した。滴下終了後、室温までゆっくりと昇温し、3 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物を酢酸エチルに加熱溶解後放冷して結晶化させ、表題化合物 241mg(46%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:2.14-2.21(2H, m), 2.22-2.32(2H, m), 2.51-2.60(2H, m), 3.11(1H, br s), 3.11-3.22(2H, m), 7.31(1H, d, J=3.2 Hz), 7.72(1H, d, J=3.2 Hz).

MS(ESI): 202(M+H)⁺

N-(4-(チアゾール-2-イル)チアン-4-イル)アセタミド **107f**

4-(チアゾール-2-イル)チアン-4-オール **106f** (200mg, 0.99mmol)のアセトリトリル (1.7mL)溶液を氷冷し、激しく攪拌しながら濃硫酸(1.1mL)をゆっくりと滴下した。滴下終了後、氷浴を外し室温で攪拌し、12 時間後、氷水に注いだ。水層を水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にした後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 42mg(17%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :2.04(3H, s), 2.36-2.47(2H, m), 2.64(2H, br d, $J=14.2$ Hz), 2.79(2H, br d, $J=13.7$ Hz), 2.85-2.95(2H, m), 5.75(1H, br s), 7.26(1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.71(1H, d, $J=3.2$ Hz).

MS(ESI): 243(M+H) $^+$

4-(チアゾール-2-イル)チアン-4-アミン **108f**

アルゴン雰囲気下、N-(4-(チアゾール-2-イル)チアン-4-イル)アセタミド **107f** (70mg, 0.29mmol)を THF(0.2mL)に懸濁し、チタンテトライソプロポキシド(86 μL , 0.29mmol)、ジフェニルシラン(0.15mL, 0.76mmol)を加え、室温で攪拌した。15 時間後、酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した。生じた白色固体を濾別し、濾液を分液後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮し、得られた組成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 12mg(21%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :2.06(2H, ddd, $J=2.7, 6.1, 13.4$ Hz), 2.40(2H, ddd, $J=3.3, 10.5, 13.7$ Hz), 2.57-2.68(2H, m), 3.04(2H, ddd, $J=2.7, 10.7, 13.7$ Hz), 7.26(1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.72(1H, d, $J=3.2$ Hz).

MS(ESI): 201(M+H) $^+$

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(チアゾール-2-イル)チアン-4-イル)ブタナミド **116i**

アルゴン雰囲気下、4-(チアゾール-2-イル)チアン-4-アミン **108f** (12mg, 0.06mmol)を DMF(3mL)に溶解し、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138a**(18mg, 0.06mmol)、NEM(12 μL , 0.09mmol)、

HATU(25mg, 0.07mmol)を加え、室温で撹拌した。15 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出し、蒸留水および飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 28mg(96%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.37(9H, s), 2.32-2.54(4H, m), 2.57-2.72(3H, m), 2.84-2.97(5H, m), 4.07-4.17(1H, m), 5.49(1H, br d, $J=8.3$ Hz), 6.22(1H, br s), 7.00-7.10(2H, m), 7.18-7.27(2H, m), 7.26(1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.71(1H, d, $J=3.4$ Hz).
MS(ESI): 480($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(チアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **116-2i**

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(チアゾール-2-イル)チアン-4-イル)ブタナミド **116i** (28mg, 0.06mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(>65%)(29mg, >0.11mmol)を2回に分けて添加した。3 時間後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 11mg(37%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.36(9H, s), 2.45-2.58(2H, m), 2.75-3.05(6H, m), 3.14-3.30(4H, m), 4.09-4.20(1H, m), 5.19(1H, br s), 7.00-7.13(2H, m), 7.02(1H, br s), 7.18-7.27(2H, m), 7.31(1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.71(1H, d, $J=3.2$ Hz).
MS(ESI): 512($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(チアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **117i**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(チアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **116-2i** (11mg, 0.02mmol)を 10%塩化水素／メタノール溶液(3mL)に溶解し、室温で 5 時間撹拌した後濃縮し、表題化合物 8mg(84%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :(HCl salt) 2.56-3.53(12H, m), 3.78-3.95(1H, m), 7.18-7.47(4H, m), 7.58(1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.75(1H, d, $J=3.4$ Hz).
MS(ESI): 412($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-N-(4-(ベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116j**

アルゴン雰囲気下、4-オキソチアン **105**(239mg, 2.0mmol)、2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド(純度 97%)(291mg, 2.3mmol)の THF(10mL)溶液にチタンテトラエトキシド(0.85mL, 4.1mmol)を加え、加熱還流した。30 分後放冷し、飽和食塩水、酢酸エチルを加えて激しく攪拌した。生じた白色個体を濾別し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、粗生成物として 2-メチル-N-(チアン-4-イリデン)-2-プロパンスルフィンイミド(**113**)410mg を得た。

アルゴン雰囲気下、ベンゾチアゾール(49 μL , 0.45mmol)のトルエン(2mL)溶液を -78°C に冷却し、*n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(1.57M, 0.32mL, 0.50mmol)を滴下した。15 分後、2-メチル-N-(チアン-4-イリデン)-2-プロパンスルフィンイミド **113** の粗生成物(66mg, 約 0.3mmol)のトルエン(2mL)溶液を滴下した。滴下終了後、室温までゆっくりと昇温し、6 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製した。

アルゴン雰囲気下、得られた粗精製物をメタノール(2mL)に溶解し、10%塩化水素/メタノール(2mL)を加え、室温で 30 分間攪拌した後濃縮し、粗生成物として、4-(ベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-アミン・塩酸塩(**115a**)28mg を得た。

アルゴン雰囲気下、4-(ベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-アミン・塩酸塩 **115a** の粗生成物(28mg, 約 0.1mmol)をジクロロメタン(3mL)に懸濁し、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138a**(29mg, 0.1mmol)、HOBt(21mg, 0.16mmol)、NEM(32 μL , 0.25mmol)、EDCI・塩酸塩(23mg, 0.12mmol)を加え、室温で攪拌した。24 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 35mg(約 22%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.37(9H, s), 2.40-2.58(4H, m), 2.62-2.74(3H, m), 2.87-3.00(5H, m), 4.11-4.22(1H, m), 5.52(1H, br d, $J=8.5$ Hz), 6.39(1H, br s), 7.00-7.10(2H, m), 7.18-7.27(2H, m), 7.33-7.38(1H, m), 7.42-7.48(1H, m), 7.84(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.98(1H, d, $J=8.3$ Hz).

MS(ESI): 530($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-N-(4-(ベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116-2j**

(3R)-N-(4-(ベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116j** (35mg, 0.07mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(>65%)(39mg, >0.15mmol)を2回に分けて添加した。4時間後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 32mg(86%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.36(9H, s), 2.50-2.60(2H, m), 2.74-3.07(6H, m), 3.14-3.41(4H, m), 4.12-4.23(1H, m), 5.16(1H, br s), 7.02-7.13(2H, m), 7.16-7.29(2H, m), 7.20(1H, br s), 7.36-7.42(1H, m), 7.44-7.51(1H, m), 7.84(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.98(1H, d, $J=8.1$ Hz).

MS(ESI): 562($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-N-(4-(ベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)ブタナミド・塩酸塩 **117j**

アルゴン雰囲気下、(3R)-N-(4-(ベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116-2j** (32mg, 0.06mmol)を10%塩化水素/メタノール溶液(5mL)に溶解し、室温で5時間攪拌した後濃縮し、表題化合物 25mg(88%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :(HCl salt) 2.69(1H, dd, $J=8.2, 17.0$ Hz), 2.80-3.18(7H, m),

3.20-3.42(4H, m), 3.80-3.89(1H, m), 7.18-7.28(2H, m), 7.36-7.49(3H, m), 7.52-7.57(1H, m), 7.98(2H, d, J=8.3 Hz).

MS(ESI): 462(M+H)⁺

(3R)-N-(4-(ベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116k**

アルゴン雰囲気下、4-(ベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-アミン・塩酸塩 **115a** の粗生成物(46mg, 約 0.16mmol)を DMF(4mL)に溶解し、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138b** (53mg, 0.16mmol)、NEM(67 μ L, 0.53mmol)、HATU(67mg, 0.18mmol)を加え、室温で攪拌した。14 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出し、蒸留水および飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(81mg, 約 90%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ :1.37(9H, s), 2.37-2.58(4H, m), 2.61-2.74(3H, m), 2.77-3.00(5H, m), 4.06-4.17(1H, m), 5.79(1H, d, J=8.8 Hz), 6.37-6.48(1H, m), 6.89(1H, dt, J=9.6, 6.6 Hz), 7.02-7.11(1H, m), 7.34-7.40(1H, m), 7.43-7.49(1H, m), 7.85(1H, d, J=8.1 Hz), 7.99(1H, d, J=8.1 Hz).

MS(ESI): 566(M+H)⁺

(3R)-N-(4-(ベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116-2k**

(3R)-N-(4-(ベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116k** (81mg, 0.14mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(>65%)(118mg, >0.44mmol)を2回に分けて添加した。3.5 時間後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマト

グラフィーで精製し、表題化合物(69mg, 81%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.38(9H, s), 2.57(2H, br d, $J=5.6$ Hz), 2.77-2.91(3H, m), 2.94-3.05(3H, m), 3.16-3.27(2H, m), 3.31-3.43(2H, m), 4.06-4.17(1H, m), 5.24-5.36(1H, m), 6.86-6.96(1H, m), 6.92(1H, dt, $J=6.6, 9.5$ Hz), 6.99-7.09(1H, m), 7.38-7.44(1H, m), 7.47-7.53(1H, m), 7.85(1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.99(1H, d, $J=8.1$ Hz).

MS(ESI): 598($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-N-(4-(ベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)ブタナミド・塩酸塩 **119**

アルゴン雰囲気下、(3R)-N-(4-(ベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116-2k** (94mg, 0.16mmol)を 10%塩化水素/メタノール溶液 (10mL)に溶解し、室温で 2 時間攪拌した後濃縮し、表題化合物(79mg, 94%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : (HCl salt) 2.67(1H, dd, $J=8.2, 16.6$ Hz), 2.71-3.42(11H, m), 3.80(1H, br s), 7.16-7.58(4H, m), 7.84-8.01(2H, m).

MS(ESI): 498($\text{M}+\text{H}$) $^+$

6-メトキシベンゾチアゾール **9-2b**

2-アミノ-6-メトキシベンゾチアゾール **9-1**(1.0g, 5.55mmol)のホスフィン酸 (20mL)溶液を -15°C に冷却し、亜硝酸ナトリウム(2.68g, 38.8mmol)の蒸留水(3mL)溶液をゆっくりと滴下した。6 時間後、蒸留水を加えて希釈した後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(717mg, 78%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 3.89(3H, s), 7.13(1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.40(1H, s), 8.01(1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.83(1H, s).

MS(ESI): 166($\text{M}+\text{H}$) $^+$

N-(4-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド **114b**

アルゴン雰囲気下、6-メトキシベンゾチアゾール **9-2b**(217mg, 1.3mmol)の THF(5mL)溶液を-78℃に冷却し、*n*-ブチルリチウム／ヘキサン溶液(1.59M, 0.74mL, 1.2mmol)を滴下した。15 分後、2-メチル-N-(チアン-4-イリデン)-2-プロパンスルフィンイミド **113** の粗生成物(237mg, 約 1.1mmol)の THF(5mL)溶液を滴下した。滴下終了後、室温までゆっくりと昇温し、2.5 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(104mg, 約 25%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.22(9H, s), 2.45-2.55(2H, m), 2.70-2.94(6H, m), 3.74(1H, br s), 3.87(3H, s), 7.07(1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.32(1H, d, J=2.4 Hz), 7.89(1H, d, J=8.8 Hz).

MS(ESI): 385(M+H)⁺

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116l**

アルゴン雰囲気下、N-(4-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド **114b**(23mg, 0.06mmol)をメタノール(2mL)に溶解し、10%塩化水素／メタノール(4mL)を加え、室温で2 時間撹拌した。アルゴン雰囲気下、濃縮して得られた粗生成物を DMF(3mL)に溶解し、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138a**(18mg, 0.06mmol)、NEM(27 μL, 0.21mmol)、HATU(25mg, 0.07mmol)を加え、室温で撹拌した。15 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出し、蒸留水および飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(31mg, 93%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.37(9H, s), 2.39-2.58(4H, m), 2.62-2.72(3H, m), 2.86-2.98(5H, m), 3.86(3H, s), 4.10-4.21(1H, m), 5.55(1H, br d, J=8.5 Hz), 6.29(1H, br

s), 7.00-7.10(3H, m), 7.18-7.30(3H, m), 7.85(1H, d, J=9.0 Hz).

MS(ESI): 560(M+H)⁺

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド

116-2l

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116l**(31mg, 0.06mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(>65%)(38mg, >0.14mmol)を2回に分けて添加した。4時間後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(22mg, 67%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.36(9H, s), 2.51-2.60(2H, m), 2.74-2.83(1H, m), 2.88-3.04(5H, m), 3.15-3.27(2H, m), 3.31-3.41(2H, m), 3.87(3H, s), 4.11-4.22(1H, m), 5.20(1H, br d, J=7.6 Hz), 7.02-7.13(4H, m), 7.18-7.30(3H, m), 7.85(1H, d, J=8.8 Hz).

MS(ESI): 592(M+H)⁺

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **120**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116-2l**(22mg, 0.04mmol)を10%塩化水素/メタノール溶液(5mL)に溶解し、室温で4時間攪拌した後濃縮し、表題化合物(18mg, 92%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ: (HCl salt) 2.61-3.31(12H, m), 3.70-3.79(1H, m), 3.89(3H, s), 7.07-7.28(3H, m), 7.33-7.45(2H, m), 7.47-7.52(1H, m), 7.80-7.87(1H, m).

MS(ESI): 492(M+H)⁺

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イ

ル)チアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116m**

アルゴン雰囲気下、N-(4-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド **114b**(104mg, 0.27mmol)をメタノール(5mL)に溶解し、10%塩化水素/メタノール(5mL)を加え、室温で1時間攪拌した。アルゴン雰囲気下、濃縮して得られた粗生成物をDMF(5mL)に溶解し、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138b**(92mg, 0.28mmol)、NEM(0.12mL, 0.94mmol)、HATU(114mg, 0.30mmol)を加え、室温で攪拌した。17時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出し、蒸留水および飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(127mg, 79%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.37(9H, s), 2.38-2.60(4H, m), 2.63-2.74(3H, m), 2.77-3.00(5H, m), 3.87(3H, s), 4.05-4.17(1H, m), 5.78(1H, br d, $J=8.0$ Hz), 6.10(1H, br s), 6.90(1H, dt, $J=6.5, 9.5$ Hz), 7.01-7.11(2H, m), 7.30(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.86(1H, d, $J=9.0$ Hz).

MS(ESI): 596($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116-2m**

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116m**(127mg, 0.21mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(>65%)(116mg, >0.44mmol)を2回に分けて添加した。4時間後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(120mg, 90%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.38(9H, s), 2.55(2H, br d, $J=5.6$ Hz), 2.75-2.91(3H, m), 2.93-3.02(3H, m), 3.14-3.26(2H, m), 3.30-3.43(2H, m), 3.87(3H, s), 4.04-4.16(1H, m),

5.32(1H, br s), 6.81(1H, br s), 6.12(1H, dt, J= 6.6, 9.5 Hz), 6.99-7.10(1H, m), 7.08(1H, dd, J=2.7, 9.0 Hz), 7.29(1H, d, J=2.7 Hz), 7.86(1H, d, J=9.0 Hz).

MS(ESI): 628(M+H)⁺

(3R)-3-アミノ-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 121

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116-2m**(120mg, 0.19mmol)を 10%塩化水素／メタノール溶液(5mL)に溶解し、室温で 13 時間撹拌した後濃縮し、表題化合物(106mg, 98%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ: (HCl salt) 2.76-2.94(4H, m), 2.97-3.15(4H, m), 3.17-3.27(2H, m), 3.40-3.52(2H, m), 3.80-3.91(1H, m), 3.89(3H, s), 7.14(1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.27(1H, dt, J=6.7, 10.0 Hz), 7.38-7.47(1H, m), 7.53(1H, d, J=2.4 Hz), 7.86(1H, d, J=9.0 Hz).

MS(ESI): 528(M+H)⁺

6-ブロモ-5-メトキシベンゾチアゾール 9-8

アルゴン雰囲気下、3-メトキシフェニルイソチオシアナート **9-5**(1.0g, 6.1mmol)を THF(10mL)に溶解し、氷冷下、7N アンモニア／メタノール溶液(2.6mL, 18.2mmol)を加え、室温で 3 時間撹拌した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をクロロホルム(70mL)に懸濁し、氷冷下、臭素(0.66mL, 12.9mmol)のクロロホルム(5mL)溶液をゆっくりと滴下した。滴下終了後、1 時間室温で撹拌し、生成した固体を濾取してメタノールに懸濁した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物を TFA(10mL)、50%硫酸(10mL)に溶解し、-15℃に冷却した。亜硝酸ナトリウム(389mg, 5.6mmol)の蒸留水(0.8mL)溶液をゆっくりと滴下し、30 分間撹拌した。ここに、-15℃に冷却したホスフィン酸(10mL)を加え、13 時間撹拌した(氷浴中の氷が溶けるに従い、次第

に昇温)。蒸留水で希釈後、氷冷下水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(650mg, 43%)を得た。
 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :4.00(3H, s), 7.63(1H, s), 8.12(1H, s), 8.97(1H, s).
MS(ESI): 243, 245($\text{M}+\text{H}$)⁺

5-メトキシベンゾチアゾール **9-2c**

アルゴン雰囲気下、6-ブロモ-5-メトキシベンゾチアゾール **9-8**(650mg, 2.7mmol)の THF(10mL)溶液を-78°Cに冷却し、*n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(1.59M, 5.0mL, 8.0mmol)を滴下した。10 分後、蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(325mg, 74%)を得た。
 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :3.91(3H, s), 7.11(1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.62(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.81(1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.98(1H, s).
MS(ESI): 166($\text{M}+\text{H}$)⁺

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(5-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116n**

アルゴン雰囲気下、5-メトキシベンゾチアゾール **9-2c**(90mg, 0.54mmol)の THF(5mL)溶液を-78°Cに冷却し、*n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(1.59M, 0.31mL, 0.49mmol)を滴下した。10 分後、2-メチル-N-(チアン-4-イリデン)-2-プロパンスルフィニイミド **113** の粗生成物(101mg, 約 0.46mmol)の THF(5mL)溶液を滴下した。滴下終了後、室温までゆっくりと昇温し、2.5 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製した。得られた粗精製物を、アルゴン雰囲気下、メタノール(2mL)に溶解し、10%塩化水素/メタノール(4mL)を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。アルゴン雰囲気下、濃縮して得られた粗生成物を DMF(3mL)に溶解し、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸

138b(31mg, 0.09mmol)、NEM(39 μ L, 0.30mmol)、HATU(39mg, 0.10mmol)を加え、室温で攪拌した。16.5 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出し、蒸留水および飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(42mg, 約 14%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1,38(9H, s), 2.38-2.99(12H, m), 3.87(3H, s), 4.04-4.15(1H, m), 5.67(1H, br s), 6.21(1H, br s), 6.90(1H, dt, $J=6.6, 9.7$ Hz), 7.02(1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.04-7.11(1H, m), 7.48(1H, br s), 7.69(1H, d, $J=8.8$ Hz).

MS(ESI): 596(M+H) $^+$

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(5-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116-2n**

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(5-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116n**(42mg, 0.07mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(> 65%)(45mg, >0.17mol)を添加した。5 分後氷浴を外し、室温で 30 分間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(32mg, 72%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1,38(9H, s), 2.51-2.64(2H, m), 2.75-3.07(6H, m), 3.14-3.28(2H, m), 3.30-3.45(2H, m), 3.89(3H, s), 4.05-4.16(1H, m), 5.25(1H, br s), 6.87-7.10(2H, m), 6.92(1H, dt, $J=6.7, 9.6$ Hz), 7.05(1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.48(1H, s), 7.69(1H, d, $J=9.0$ Hz).

MS(ESI): 628(M+H) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(5-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **122**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(5-メトキシベ

ンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116-2n**(32mg, 0.05mmol)を 10%塩化水素／メタノール溶液(5mL)に溶解し、室温で 13 時間攪拌した後濃縮し、表題化合物(26mg, 90%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : (HCl salt) 2.73(1H, dd, $J=7.8, 17.1$ Hz), 2.77-2.89(3H, m), 2.92-3.11(4H, m), 3.15-3.26(2H, m), 3.32-3.45(2H, m), 3.76-3.85(1H, m), 3.87(3H, s), 7.08(1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.25(1H, dt, $J=6.6, 10.0$ Hz), 7.34-7.42(1H, m), 7.47(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.80(1H, d, $J=8.8$ Hz).

MS(ESI): 528(M+H) $^+$

4-メトキシベンゾチアゾール **9-2d**

2-アミノ-4-メトキシベンゾチアゾール **9-4d**(502mg, 2.8mmol)を TFA(5mL)、50%硫酸(5mL)に溶解し、 -15°C に冷却した。亜硝酸ナトリウム(231mg, 3.3mmol)の蒸留水(1mL)溶液をゆっくりと滴下し、30 分間攪拌した。ここに、 -15°C に冷却したホスフィン酸(15mL)を加え、13 時間攪拌した(氷浴中の氷が溶けるに従い、次第に昇温)。蒸留水で希釈後、氷冷下水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(155mg, 34%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 4.07(3H, s), 6.94(1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.40(1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.54(1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.91(1H, s).

MS(ESI): 166(M+H) $^+$

N-(4-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド **114d**

アルゴン雰囲気下、4-メトキシベンゾチアゾール **9-2d**(90mg, 0.54mmol)の THF(5mL)溶液を -78°C に冷却し、*n*-ブチルリチウム／ヘキサン溶液(1.59M, 0.31mL, 0.49mmol)を滴下した。20 分後、2-メチル-N-(チアン-4-イリデン)-2-プロパンスルフィンイミド **113** の粗生成物(101mg, 約 0.46mmol)の THF(5mL)溶液を滴下した。滴下終了後、室温までゆっくりと昇温し、4.5 時間後、飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(48mg, 約 27%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.23(9H, s), 2.53-2.68(2H, m), 2.70-2.84(4H, m), 2.84-2.93(1H, m), 2.93-3.04(1H, m), 3.89(1H, br s), 4.05(3H, s), 6.91(1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.33(1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.49(1H, dd, $J=0.8, 8.0$ Hz).

MS(ESI): 385($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116o**

アルゴン雰囲気下、N-(4-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-2-メチル-2-プロパンスルフィニアミド **114d**(48mg, 0.12mmol)をメタノール(2mL)に溶解し、10%塩化水素／メタノール(4mL)を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。アルゴン雰囲気下、濃縮して得られた粗生成物を DMF(3mL)に溶解し、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138a**(36mg, 0.12mmol)、NEM(50 μL , 0.40mmol)、HATU(50mg, 0.13mmol)を加え、室温で攪拌した。18 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出し、蒸留水および飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(51mg, 75%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.36(9H, s), 2.38-2.67(6H, m), 2.74-3.02(6H, m), 3.96(3H, s), 4.07-4.19(1H, m), 5.84(1H, br d, $J=8.4$ Hz), 6.44(1H, br s), 6.87(1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.98-8.00(2H, m), 7.16-7.33(3H, m), 7.41(1H, d, $J=7.6$ Hz).

MS(ESI): 560($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジ
オキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド
116-2o

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)チアン

-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116o**(51mg, 0.09mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(>65%)(50mg, >0.19mmol)を添加した。5分後氷浴を外し、室温で1時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(43mg, 80%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.34(9H, s), 2.45-2.60(2H, m), 2.80-3.11(6H, m), 3.18-3.32(4H, m), 3.98(3H, s), 4.09-4.21(1H, m), 5.27(1H, br s), 6.89(1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.98-7.11(2H, m), 7.16-7.25(3H, m), 7.32(1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.40(1H, d, $J=7.2$ Hz).
MS(ESI): 592(M+H) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **123**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116-2o**(43mg, 0.07mmol)を10%塩化水素/メタノール溶液(5mL)に溶解し、室温で3時間攪拌した後濃縮し、表題化合物(37mg, 96%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : (HCl salt) 2.61-2.70(1H, m), 2.74-2.86(3H, m), 2.89-3.24(6H, m), 3.26-3.42(2H, m), 3.78-3.88(1H, m), 3.97(3H, s), 7.03(1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.10-7.23(2H, m), 7.31-7.41(3H, m), 7.50(1H, d, $J=8.1$ Hz).
MS(ESI): 492(M+H) $^+$

6-クロロベンゾチアゾール **9-2e**

2-アミノ-6-クロロベンゾチアゾール **9-4e**(1.0g, 5.4mmol)を酢酸(20mL)、50%硫酸(10mL)に懸濁し、 -15°C に冷却した。亜硝酸ナトリウム(450mg, 6.5mmol)の蒸留水(1.5mL)溶液をゆっくりと滴下し、40分間攪拌した。酸化銅(I)(429mg, 3.0mmol)をホスフィン酸(30mL)に懸濁し、 -15°C に冷却したところに、反応液を加え、20時間攪拌した(氷浴中の氷が溶けるに従い、次第に昇温)。蒸留水で希釈後、氷冷下水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、セライト濾過した。濾液を酢酸エチル

で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(599mg, 65%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :7.50(1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz), 7.95(1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.06(1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.99(1H, s).

MS(ESI): 169 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-N-(4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116p**

アルゴン雰囲気下、6-クロロベンゾチアゾール **9-2e**(95mg, 0.56mmol)の THF(5mL)溶液を-78℃に冷却し、*n*-ブチルリチウム／ヘキサン溶液(1.57M, 0.31mL, 0.49mmol)を滴下した。15 分後、2-メチル-N-(チアン-4-イリデン)-2-プロパンスルフィンイミド **113** の粗生成物(102mg, 約 0.46mmol)の THF(5mL)溶液を滴下した。滴下終了後、室温までゆっくりと昇温し、2 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製した。得られた粗精製物を、アルゴン雰囲気下、メタノール(2mL)に溶解し、10%塩化水素／メタノール(4mL)を加え、室温で 19 時間攪拌した。アルゴン雰囲気下、濃縮して得られた粗生成物を DMF(3mL)に溶解し、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138a**(22mg, 0.08mmol)、NEM(32 μL , 0.25mmol)、HATU(31mg, 0.08mmol)を加え、室温で攪拌した。16 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出し、蒸留水および飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(35mg, 約 14%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.37(9H, s), 2.38-2.59(4H, m), 2.61-2.73(3H, m), 2.82-2.99(5H, m), 4.09-4.20(1H, m), 5.39(1H, br d, $J=8.8$ Hz), 6.44(1H, br s), 6.98-7.13(2H, m), 7.18-7.29(2H, m), 7.41(1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.81(1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.88(1H, d, $J=8.8$ Hz).

MS(ESI): 564($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-N-(4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド

116-2p

(3R)-N-(4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116p**(35mg, 0.06mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(>65%)(39mg, >0.15mmol)を添加した。2.5時間後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(30mg, 81%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.36(9H, s), 2.57(2H, br d, $J=5.1$ Hz), 2.74-3.05(6H, m), 3.16-3.39(4H, m), 4.12-4.23(1H, m), 5.11(1H, br s), 7.02-7.14(2H, m), 7.18-7.29(2H, m), 7.37(1H, br s), 7.44(1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.81(1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.88(1H, d, $J=8.8$ Hz).

MS(ESI): 596(M+H) $^+$

(3R)-3-アミノ-N-(4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)ブタナミド・塩酸塩 **124**

アルゴン雰囲気下、(3R)-N-(4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116-2p**(30mg, 0.05mmol)を10%塩化水素/メタノール溶液(5mL)に溶解し、室温で3時間攪拌した後濃縮し、表題化合物(27mg, quant.)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : (HCl salt) 2.62-3.43(12H, m), 3.83(1H, br s), 7.10-7.28(2H, m), 7.31-7.56(3H, m), 7.84-8.05(2H, m).

MS(ESI): 496(M+H) $^+$

4-クロロベンゾチアゾール **9-2f**

2-アミノ-4-クロロベンゾチアゾール **9-4f**(1.0g, 5.4mmol)を酢酸(20mL)、50%硫酸(10mL)に懸濁し、 -15°C に冷却した。亜硝酸ナトリウム(448mg, 6.5mmol)の蒸留

水(1.5mL)溶液をゆっくりと滴下し、30 分間攪拌した。酸化銅(I)(426mg, 3.0mmol)をホスフィン酸(30mL)に懸濁し、-15℃に冷却したところに、反応液を加え、22 時間攪拌した(氷浴中の氷が溶けるに従い、次第に昇温)。蒸留水で希釈後、氷冷下水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、セライト濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(378mg, 41%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :7.50(1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz), 7.95(1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.06(1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.99(1H, s).

MS(ESI): 169(M+H) $^+$

(3R)-N-(4-(4-クロロベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116q**

アルゴン雰囲気下、4-クロロベンゾチアゾール **9-2f**(93mg, 0.55mmol)の THF(5mL)溶液を-78℃に冷却し、I ブチルリチウム／ヘキサン溶液(1.59M, 0.31mL, 0.49mmol)を滴下した。15 分後、2-メチル-N-(チアン-4-イリデン)-2-プロパンスルフィンイミド **113** の粗生成物(106mg, 約 0.48mmol)の THF(5mL)溶液を滴下した。滴下終了後、室温までゆっくりと昇温し、4 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製した。得られた粗精製物を、アルゴン雰囲気下、メタノール(2mL)に溶解し、10% 塩化水素／メタノール(4mL)を加え、室温で 18 時間攪拌した。アルゴン雰囲気下、濃縮して得られた粗生成物を DMF(3mL)に溶解し、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138a**(29mg, 0.10mmol)、NEM(40 μL , 0.32mmol)、HATU(40mg, 0.11mmol)を加え、室温で攪拌した。18 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出し、蒸留水および飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(45mg, 約 17%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.37(9H, s), 2.36-2.59(4H, m), 2.62-2.80(3H, m), 2.83-3.01(5H, m), 4.08-4.21(1H, m), 5.39(1H, br d, $J=7.1$ Hz), 6.42(1H, br s),

6.98-7.11(2H, m), 7.17-7.31(3H, m), 7.46(1H, dd, J=1.2, 7.8 Hz), 7.73(1H, dd, J=1.0, 8.0 Hz).

MS(ESI): 564(M+H)⁺

(3R)-N-(4-(4-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド

116-2q

(3R)-N-(4-(4-クロロベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116q**(43mg, 0.08mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(>65%)(50mg, >0.16mmol)を添加した。5分後氷浴を外し、室温で1時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(34mg, 71%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.35(9H, s), 2.48-2.62(2H, m), 2.76-3.08(6H, m), 3.15-3.44(4H, m), 4.11-4.24(1H, m), 5.15(1H, br d, J=7.3 Hz), 7.01-7.13(2H, m), 7.19-7.26(2H, m), 7.32(1H, t, J=8.0 Hz), 7.40(1H, br s), 7.48(1H, d, J=7.8 Hz), 7.72(1H, d, J=8.1 Hz).

MS(ESI): 596(M+H)⁺

(3R)-3-アミノ-N-(4-(4-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)ブタナミド・塩酸塩 **125**

アルゴン雰囲気下、(3R)-N-(4-(4-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116-2q**(34mg, 0.06mmol)を10%塩化水素/メタノール溶液(5mL)に溶解し、室温で13時間攪拌した後濃縮し、表題化合物 30mg(98%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ:(HCl salt) 2.65(1H, dd, J=7.9, 17.0 Hz), 2.76-3.15(8H, m), 3.21-3.40(3H, m), 3.77-3.86(1H, m), 7.14-7.24(2H, m), 7.32-7.42(3H, m), 7.54(1H, dd, J=1.0, 7.8 Hz), 7.89(1H, dd, J=1.2, 8.0 Hz).

MS(ESI): 496(M+H)⁺

6-メチルベンゾチアゾール 9-2g

2-アミノ-6-メチルベンゾチアゾール **9-4g**(1.0g, 6.1mmol)を TFA(10mL)、50%硫酸(10mL)に溶解し、-15℃に冷却した。亜硝酸ナトリウム(507mg, 7.3mmol)の蒸留水(1.5mL)溶液をゆっくりと滴下し、30 分間攪拌した。ここに、-15℃に冷却したホスフィン酸(30mL)を加え、13 時間攪拌した(氷浴中の氷が溶けるに従い、次第に昇温)。蒸留水で希釈後、氷冷下水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(530mg, 58%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:2.51(3H, s), 7.34(1H, d, J=8.4 Hz), 7.75(1H, s), 8.01(1H, d, J=8.4 Hz), 8.91(1H, s).
MS(ESI): 150(M+H)⁺

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116r**

アルゴン雰囲気下、6-メチルベンゾチアゾール **9-2g**(85mg, 0.57mmol)の THF(5mL)溶液を-78℃に冷却し、I ブチルリチウム／ヘキサン溶液(1.57M, 0.32mL, 0.50mmol)を滴下した。20 分後、2-メチル-N-(チアン-4-イリデン)-2-プロパンスルフィンイミド **113** の粗生成物(100mg, 約 0.46mmol)の THF(5mL)溶液を滴下した。滴下終了後、室温までゆっくりと昇温し、2.5 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製した。得られた粗精製物を、アルゴン雰囲気下、メタノール(2mL)に溶解し、10%塩化水素／メタノール(2mL)を加え、室温で 5.5 時間攪拌した。アルゴン雰囲気下、濃縮して得られた粗生成物を DMF(4mL)に溶解し、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138a**(19mg, 0.06mmol)、NEM(28 μL, 0.22mmol)、HATU(27mg, 0.07mmol)を加え、室温で攪拌した。12 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出し、蒸留水および飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(22mg, 約 8%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.37(9H, s), 2.46(3H, s), 2.38-2.55(4H, m), 2.55-2.79(3H, m), 2.79-3.00(5H, m), 4.04-4.22(1H, m), 5.56(1H, br d, $J=8.8$ Hz), 6.35(1H, br s), 6.98-7.12(2H, m), 7.18-7.29(3H, m), 7.62(1H, s), 7.85(1H, d, $J=8.4$ Hz).

MS(ESI): 544($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド

116-2r

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116r**(22mg, 0.04mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(>65%)(25mg, >0.09mmol)を添加した。5分後氷浴を外し、室温で1時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(17mg, 75%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.36(9H, s), 2.47(3H, s), 2.50-2.61(2H, m), 2.73-2.84(1H, m), 2.84-3.06(5H, m), 3.12-3.27(2H, m), 3.28-3.41(2H, m), 4.10-4.23(1H, m), 5.23(1H, br s), 7.00-7.12(2H, m), 7.17-7.31(4H, m), 7.61(1H, s), 7.84(1H, d, $J=8.3$ Hz).

MS(ESI): 576($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **126**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116-2r**(17mg, 0.03mmol)を10%塩化水素/メタノール溶液(3mL)に溶解し、室温で3時間攪拌した後濃縮し、表題化合物(14mg, 93%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : (HCl salt) 2.46(3H, s), 2.64-3.44(12H, m), 3.82(1H, br s), 7.12-7.24(2H, m), 7.30-7.42(3H, m), 7.74(1H, s), 7.81(1H, d, $J=8.3$ Hz).

MS(ESI): 476(M+H)⁺

4-メチルベンゾチアゾール 9-2h

2-アミノ-4-メチルベンゾチアゾール **9-4h**(1.0g, 6.1mmol)を 50%硫酸(10mL)、85%リン酸(10mL)に懸濁し、-15℃に冷却した。亜硝酸ナトリウム(506mg, 7.3mmol)の蒸留水(1.5mL)溶液をゆっくりと滴下し、30 分間攪拌した。ここに、-15℃に冷却したホスフィン酸(30mL)を加え、16 時間攪拌した(氷浴中の氷が溶けるに従い、次第に昇温)。蒸留水で希釈後、氷冷下水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(481mg, 53%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:2.80(3H, s), 7.29-7.38(2H, m), 7.80(1H, d, J=7.2 Hz), 8.99(1H, s).

MS(ESI): 150(M+H)⁺

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(4-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド

116-2s

アルゴン雰囲気下、4-メチルベンゾチアゾール **9-2h**(83mg, 0.56mmol)の THF(5mL)溶液を-78℃に冷却し、*n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(1.57M, 0.32mL, 0.50mmol)を滴下した。20 分後、2-メチル-N-(チアン-4-イリデン)-2-プロパンスルフィンイミド **113**の粗生成物(100mg, 約 0.46mmol)の THF(5mL)溶液を滴下した。滴下終了後、室温までゆっくりと昇温し、2.5 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製した。得られた粗精製物を、アルゴン雰囲気下、メタノール(2mL)に溶解し、10%塩化水素/メタノール(2mL)を加え、室温で 6 時間攪拌した。アルゴン雰囲気下、濃縮して得られた粗生成物を DMF(3mL)に溶解し、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138a**(14mg,

0.05mmol)、NEM(21 μ L, 0.17mmol)、HATU(20mg, 0.05mmol)を加え、室温で撹拌した。12 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出し、蒸留水および飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製した。得られた粗精製物をジクロロメタン(5mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(>65%)(24mg, >0.09mmol)を添加した。5 分後氷浴を外し、室温で 1 時間撹拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(17mg, 約 7%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.36(9H, s), 2.49-2.62(2H, m), 2.70(3H, s), 2.73-2.84(1H, m), 2.86-3.12(5H, m), 3.13-3.28(2H, m), 3.32-3.48(2H, m), 4.10-4.23(1H, m), 5.13(1H, br d, $J=8.8$ Hz), 7.02-7.13(2H, m), 7.19-7.30(5H, m), 7.61-7.68(1H, m).

MS(ESI): 576(M+H) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(4-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 127

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(4-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116-2s**(17mg, 0.03mmol)を 10%塩化水素/メタノール溶液(3mL)に溶解し、室温で 12 時間撹拌した後濃縮し、表題化合物(14mg, 93%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : (HCl salt) 2.64-3.42(12H, m), 2.67(3H, s), 3.82(1H, br s), 7.13-7.24(2H, m), 7.26-7.42(4H, m), 7.70-7.78(1H, m).

MS(ESI): 476(M+H) $^+$

6-ヒドロキシベンゾチアゾール 9-3

6-メトキシベンゾチアゾール **9-2b** (293mg, 1.8mmol)を臭化水素酸(5mL)に懸濁し、加熱還流した。3.5 時間後放冷し、蒸留水を加え、酢酸エチルおよびクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮することにより、表題化合物 172mg(64%)を得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :6.99(1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.43(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.87(1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.09(1H, s), 9.86(1H, br s).
MS(ESI): 152(M+H) $^+$

6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール **9-2-i/k**

アルゴン雰囲気下、6-ヒドロキシベンゾチアゾール **9-3** (172mg, 約 1.1mmol)を DMF(5mL)に溶解し、臭化 2-メトキシエチル(0.14mL, 1.5mmol)、炭酸カリウム (318mg, 2.3mmol)を加え、室温で撹拌した。24 時間後、水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 155mg(65%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :3.48(3H, s), 3.77-3.83(2H, m), 4.17-4.23(2H, m), 7.17(1H, dd, $J=2.5, 8.9$ Hz), 7.42(1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.01(1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.83(1H, s).
MS(ESI): 210(M+H) $^+$

N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド **114i**

アルゴン雰囲気下、6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール **9-2-i/k** (114mg, 0.54mmol)の THF(5mL)溶液を-78°Cに冷却し、*n*-ブチルリチウム／ヘキサン溶液 (1.59M, 0.31mL, 0.49mmol)を滴下した。10 分後、2-メチル-N-(チアン-4-イリデン)-2-プロパンスルフィンイミド **113** の粗生成物(102mg, 約 0.46mmol)の THF(5mL)溶液を滴下した。滴下終了後、室温までゆっくりと昇温し、2 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(25mg, 約 13%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.22(9H, s), 2.45-2.55(2H, m), 2.70-2.94(6H, m), 3.47(3H, s), 3.76(1H, br s), 3.79(2H, t, $J=4.6$ Hz), 4.18(2H, t, $J=4.7$ Hz), 7.12(1H, dd, $J=2.7, 9.0$ Hz), 7.34(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.89(1H, d, $J=9.0$ Hz).
MS(ESI): 429(M+H) $^+$

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116t**

アルゴン雰囲気下、N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド **114i**(25mg, 0.06mmol)をメタノール(2mL)に溶解し、10%塩化水素／メタノール(4mL)を加え、室温で1時間攪拌した。アルゴン雰囲気下、濃縮して得られた粗生成物をDMF(3mL)に溶解し、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138b**(19mg, 0.06mmol)、NEM(24 μ L, 0.19mmol)、HATU(24mg, 0.06mmol)を加え、室温で攪拌した。14時間後、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138b**(20mg, 0.06mmol)、NEM(24 μ L, 0.19mmol)、HATU(24mg, 0.06mmol)を追加し、更に5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出し、蒸留水および飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(32mg, 84%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.37(9H, s), 2.37-2.60(4H, m), 2.63-2.75(3H, m), 2.77-3.01(5H, m), 3.47(3H, s), 3.76-3.83(2H, m), 4.07-4.22(3H, m), 5.76(1H, br d, $J=8.5$ Hz), 6.14(1H, br s), 6.86-6.96(1H, m), 7.02-7.16(2H, m), 7.32(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.85(1H, d, $J=9.0$ Hz).

MS(ESI): 640(M+H) $^+$

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116-2t**

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116t**(31mg, 0.05mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(>65%)(30mg, >0.11mol)を添加した。5分後氷浴を外し、室温で1時間

撈拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく撈拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(27mg, 80%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.36(9H, s), 2.48-2.62(2H, m), 2.75-3.03(6H, m), 3.13-3.27(2H, m), 3.28-3.43(2H, m), 3.47(3H, s), 3.79(2H, t, $J=4.6$ Hz), 4.05-4.15(1H, m), 4.17(2H, t, $J=4.6$ Hz), 5.34(1H, br s), 6.92(1H, dt, $J=6.6, 9.6$ Hz), 6.86-6.96(1H, m), 6.99-7.09(1H, m), 7.12(1H, dd, $J=2.5, 8.9$ Hz), 7.31(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.85(1H, d, $J=9.0$ Hz).

MS(ESI): 672($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 128

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116-2t**(27mg, 0.04mmol)を 10%塩化水素／メタノール溶液(5mL)に溶解し、室温で 15 時間撈拌した後濃縮し、表題化合物(24mg, 98%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :(HCl salt) 2.70(1H, dd, $J=7.8, 17.1$ Hz), 2.76-2.87(3H, m), 2.91-3.10(4H, m), 3.16-3.26(2H, m), 3.29-3.42(2H, m), 3.43(3H, s), 3.75-3.83(3H, m), 4.15-4.19(2H, m), 7.13(1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 7.26(1H, dt, $J=6.7, 10.0$ Hz), 7.33-7.42(1H, m), 7.49(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.82(1H, d, $J=9.0$ Hz).

MS(ESI): 572($\text{M}+\text{H}$) $^+$

N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)-2H-テトラヒドロピラン-4-イル)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド 114k

アルゴン雰囲気下、チタンテトラエトキシド(2.74g, 12.0mmol)の THF(32mL)溶液に、2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド(純度 97%)(728mg, 6.0mmol)の THF(10mL)溶液を加えた後、2H-テトラヒドロピラン-4-オン **104**(601mg, 6.0mmol)

を加え、80℃で1時間攪拌した。氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)、酢酸エチル(40mL)を加えて5分間攪拌した。生じた黄白色個体を濾別し、蒸留水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、粗生成物として2-メチル-N-(2H-テトラヒドロピラン-4-イリデン)-2-プロパンスルフィンイミド (**112**)944mgを得た。

アルゴン雰囲気下、6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール **9-2-i/k** (209mg, 1.0mmol)の THF(5mL)溶液を-78℃に冷却し、*n*-ブチルリチウム／ヘキサン溶液 (2.64M, 0.38mL, 1.0mmol)を滴下した。30分後、2-メチル-N-(2H-テトラヒドロピラン-4-イリデン)-2-プロパンスルフィンイミド **112** の粗生成物(160mg, 約0.8mmol)の THF(5mL)溶液を滴下した。滴下終了後、室温までゆっくりと昇温し、4時間後、蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 63mg(約15%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.22(9H, s), 2.26-2.34(2H, m), 2.50-2.61(2H, m), 3.47(3H, s), 3.71-3.80(4H, m), 3.82(1H, s), 3.89-3.99(2H, m), 4.18(2H, t, J=4.8 Hz), 7.12(1H, dd, J=2.4, 9.2 Hz), 7.34(1H, d, J=2.4 Hz), 7.88(1H, d, J=9.2 Hz).

MS(ESI): 413(M+H)⁺

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)-2H-テトラヒドロピラン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116u**

アルゴン雰囲気下、N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)-2H-テトラヒドロピラン-4-イル)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド **114k** (63mg, 0.15mmol)を10%塩化水素／メタノール(6mL)に溶解し、室温で12時間攪拌した。アルゴン雰囲気下、濃縮して得られた粗生成物をDMF(3mL)に溶解し、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138b**(51mg, 0.15mmol)、DIPEA(100μL, 0.57mmol)、HATU(76mg, 0.20mmol)を加え、室温で攪拌し、16時間後、蒸留水を加えてジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム

クロマトグラフィーで精製し、表題化合物 64mg(67%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.37(9H, s), 2.30-2.55(6H, m), 2.78-2.91(2H, m), 3.47(3H, s), 3.72-3.80(4H, m), 3.90-3.95(2H, m), 4.07-4.13(1H, m), 4.16-4.18(2H, m), 5.65-5.70(1H, m), 6.32(1H, br s), 6.86-6.93(1H, m), 7.00-7.11(1H, m), 7.10(1H, dd, $J=2.4, 9.2$ Hz), 7.33(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.86(1H, d, $J=9.2$ Hz).

MS(ESI): 624(M+H) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)-2H-テトラヒドロピラン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩

129

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)-2H-テトラヒドロピラン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116u** (64mg, 0.10mmol)を 10%塩化水素／メタノール溶液(5mL)に溶解し、室温で 5 時間攪拌した後濃縮し、表題化合物 52mg(92%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : (HCl salt) 2.27-2.44(6H, m), 2.95-3.20(2H, m), 3.42(3H, s), 3.68-3.90(7H, m), 4.13-4.18(2H, m), 7.09-7.13(1H, m), 7.18-7.38(2H, m), 7.47-7.49(1H, m), 7.76-7.80(1H, m).

MS(ESI): 524(M+H) $^+$

(3R)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116v**

アルゴン雰囲気下、N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド **114i**(424mg, 0.99mmol)をメタノール(5mL)に溶解し、10%塩化水素／メタノール(15mL)を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。アルゴン雰囲気下、濃縮して得られた粗生成物を DMF(10mL)に溶解し、(3R)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138c**(164mg, 0.49mmol)、NEM(0.22mL, 1.7mmol)、HATU(207mg,

0.54mmol)を加え、室温で攪拌した。12 時間後、蒸留水を加えジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(220mg, 71%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.37(9H, s), 2.37-2.58(4H, m), 2.62-2.72(3H, m), 2.79-2.99(5H, m), 3.47(3H, s), 3.76-3.80(2H, m), 4.09-4.19(3H, m), 5.76(1H, br d, $J=8.8$ Hz), 6.23(1H, br s), 6.97(1H, t, $J=9.0$ Hz), 7.11(1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 7.17(1H, ddd, $J=2.7, 4.4, 8.5$ Hz), 7.20-7.24(1H, m), 7.32(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.87(1H, d, $J=9.0$ Hz).

MS(ESI): 638($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116-2v**

(3R)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116v**(220mg, 0.34mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(>65%)(224mg, >0.84mmol)を添加した。5 分後氷浴を外し、室温で 30 分間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(180mg, 78%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.37(9H, s), 2.50-2.60(2H, m), 2.75-3.02(6H, m), 3.15-3.26(2H, m), 3.28-3.41(2H, m), 3.47(3H, s), 3.76-3.81(2H, m), 4.08-4.20(3H, m), 5.36(1H, br s), 6.95-7.01(1H, m), 7.06(1H, br s), 7.12(1H, dd, $J=2.2, 9.0$ Hz), 7.16-7.21(2H, m), 7.31(1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.86(1H, d, $J=9.0$ Hz).

MS(ESI): 670($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **130**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116-2v**(180mg, 0.27mmol)を 10%塩化水素／メタノール溶液(10mL)に溶解し、室温で 1 時間攪拌した後濃縮し、表題化合物(164mg, quant.)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : (HCl salt) 2.72-2.92(4H, m), 2.94-3.27(6H, m), 3.37-3.45(2H, m), 3.46(3H, s), 3.77-3.91(3H, m), 4.18-4.23(2H, m), 7.17(1H, dd, $J=2.4$, 9.0Hz), 7.21(1H, t, $J=9.3$ Hz), 7.39(1H, ddd, $J=2.7$, 4.4, 8.8 Hz), 7.47(1H, dd, $J=2.7$, 6.3 Hz), 7.54(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.86(1H, $J=9.0$ Hz).

MS(ESI): 570(M+H) $^+$

(3R)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)-2H-テトラヒドロピラン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116w**

アルゴン雰囲気下、N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)-2H-テトラヒドロピラン-4-イル)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド **114k**(194mg, 0.47mmol)を 10%塩化水素／メタノール(6mL)に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。

アルゴン雰囲気下、濃縮して得られた粗生成物を DMF(3mL)に溶解し、(3R)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138c**(156mg, 0.47mmol)、DIPEA(205 μL , 1.2mmol)、HATU(215mg, 0.57mmol)を加え、室温で攪拌し、15 時間後、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(149mg, 51%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.36(9H, s), 2.30-2.58(6H, m), 2.80-2.96(2H, m), 3.47(3H, s), 3.73-3.80(2H, m), 3.78(2H, t, $J=4.4$ Hz), 3.90-3.95(2H, m), 4.11-4.18(1H, m), 4.17(2H, t, $J=4.4$ Hz), 5.68(1H, br d, $J=9.2$ Hz), 6.37(1H, br s), 6.97(1H, dd, $J=8.8$, 8.8 Hz), 7.11(1H, dd, $J=2.8$, 8.8 Hz), 7.15-7.22(2H, m), 7.33(1H, dd, $J=2.8$ Hz), 7.87(1H, d, $J=8.8$ Hz).

MS(ESI): 622(M+H) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)-2H-テトラヒドロピラン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **131**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)-2H-テトラヒドロピラン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **116w**(149mg, 0.24mmol)を 10%塩化水素／メタノール溶液(5mL)に溶解し、室温で 5 時間攪拌した後濃縮し、表題化合物(133mg, quant.)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :(HCl salt) 2.27-2.44(4H, m), 2.55-2.64(1H, m), 2.73-2.80(1H, m), 2.96-3.09(2H, m), 3.42(3H, s), 3.68-3.77(5H, m), 3.85-3.90(2H, m), 4.15-4.17(2H, m), 7.09-7.12(1H, m), 7.16-7.20(1H, m), 7.35-7.39(1H, m), 7.40-7.42(1H, m), 7.47(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.78(1H, d, $J=8.8$ Hz).

MS(ESI): 522($\text{M}+\text{H}$) $^+$

6-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾチアゾール **9-2j**

アルゴン雰囲気下、6-ヒドロキシベンゾチアゾール **9-3**(560mg, 3.7mmol)を DMF(10mL)に溶解し、塩化 2-モルホリノエチル・塩酸塩(831mg, 4.5mmol)、炭酸カリウム(1.54g, 11.1mmol)を加え、室温で攪拌した。17 時間後、炭酸カリウム(750mg, 5.4mmol)、ヨウ化カリウム(309mg, 1.9mmol)を加え、更に 26 時間攪拌した。蒸留水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、表題化合物(454mg, 46%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :2.61(4H, t, $J=4.6$ Hz), 2.85(2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.75(4H, t, $J=4.6$ Hz), 4.19(2H, t, $J=5.6$ Hz), 7.14(1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.41(1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.01(1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.83(1H, s).

MS(ESI): 265($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(6-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)ブタナミド **116x**

アルゴン雰囲気下、6-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾチアゾール **9-2j**(162mg, 0.61mmol)の THF(5mL)溶液を-78℃に冷却し、*n*-ブチルリチウム／ヘキサン溶液(1.59M, 0.36mL, 0.57mmol)を滴下した。10 分後、2-メチル-N-(チアン-4-イリデン)-2-プロパンスルフィンイミド **113** の粗生成物(113mg, 約 0.52mmol)の THF(3mL)溶液を滴下した。滴下終了後、室温までゆっくりと昇温し、2.5 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製した。得られた粗精製物を、アルゴン雰囲気下、メタノール(2mL)に溶解し、10%塩化水素／メタノール(4mL)を加え、室温で 1.5 時間撹拌した。アルゴン雰囲気下、濃縮して得られた粗生成物を DMF(3mL)に溶解し、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138b**(72mg, 0.22mmol)、NEM(84 μ L, 0.66mmol)、HATU(84mg, 0.22mmol)を加え、室温で撹拌した。7 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出し、蒸留水および飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(98mg, 約 27%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.37(9H, s), 2.38-2.98(18H, m), 3.75(4H, t, $J=4.6$ Hz), 4.06-4.14(1H, m), 4.16(2H, t, $J=5.8$ Hz), 5.75(1H, br d, $J=9.0$ Hz), 6.15(1H, br s), 6.90(1H, dt, $J=6.7, 9.6$ Hz), 7.04-7.10(1H, m), 7.07(1H, dd, $J=2.6, 8.9$ Hz), 7.31(1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.86(1H, d, $J=9.0$).

MS(ESI): 695($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(6-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **116-2x**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(6-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)ブタナミド **116x**(98mg, 0.14mmol)をアセトニトリル(5mL)に溶解し、粉末 MS4A(15mg)、NMO(50mg, 0.43mmol)のアセトニトリル(4mL)

溶液、TPAP(3.3mg, 9.4 μ mol)を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた粗生成物を再びアセトニトリル(5mL)に溶解し、粉末 MS4A(60mg)、NMO(60mg, 0.51mmol)のアセトニトリル(2mL)溶液、TPAP(13mg, 37 μ mol)を加え、室温で 10 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(23mg, 22%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.37(9H, s), 2.50-2.64(6H, m), 2.76-3.02(8H, m), 3.15-3.27(2H, m), 3.28-3.42(2H, m), 3.75(4H, t, $J=4.6$ Hz), 4.06-4.14(1H, m), 4.16(2H, t, $J=5.8$ Hz), 5.32(1H, br s), 6.88-7.07(2H, m), 6.92(1H, dt, $J=6.5, 9.6$ Hz), 7.09(1H, dd, $J=2.2, 9.0$ Hz), 7.30(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.86(1H, d, $J=8.8$ Hz).

MS(ESI): 727(M+H) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(6-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・二塩酸塩 **132**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(6-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **116-2x**(23mg, 0.03mmol)を 10%塩化水素／メタノール溶液(3mL)に溶解し、室温で 1 時間攪拌した後濃縮し、表題化合物(19mg, 86%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :(2HCl salt) 2.67-3.44(14 H, m), 3.58-3.75(4H, m), 3.76-3.93(3H, m), 4.05-4.16(2H, m), 4.46-4.54(2H, m), 7.21-7.43(3H, m), 7.62-7.67(1H, m), 7.86-7.93(1H, m).

MS(ESI): 627(M+H) $^+$

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-フェニルチアン-4-イル)ブタナミド **157a**

アルゴン雰囲気下、N-(4-フェニルチアン-4-イル)アセタミド **108e**(181mg, 0.77mmol)を THF(0.3mL)に懸濁し、チタンテトライソプロポキシド(0.23mL, 0.77mmol)、ジフェニルシラン(0.36mL, 1.94mmol)を加え、室温で攪拌した。20

時間後、酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した。生じた白色固体を濾別し、濾液を分液後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。アルゴン雰囲気下、得られた粗生成物をジクロロメタン(10mL)に溶解し、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138b**(201mg, 0.6mmol)、HOBt(123mg, 0.91mmol)、NEM(84 μ L, 0.66mmol)、EDCI・塩酸塩(139mg, 0.73mmol)を加え、室温で攪拌した。13 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 287mg(93%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.38(9H, s), 2.15-2.26(2H, m), 2.52-2.60(4H, m), 2.62-2.72(2H, m), 2.80-2.98(4H, m), 3.97-4.07(1H, m), 5.31(1H, br d, $J=6.1$ Hz), 5.90(1H, br s), 6.91(1H, dt, $J=6.5, 9.6$ Hz), 6.99-7.07(1H, m), 7.22-7.28(1H, m), 7.32-7.37(4H, m).

MS(ESI): 509(M+H) $^+$

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-フェニル-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **157b**

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-フェニルチアン-4-イル)ブタナミド(245mg, 0.48mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(>65%)(306mg, >1.2mmol)を2回に分けて添加した。4 時間後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 225mg(86%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.37(9H, s), 2.56(1H, dd, $J=4.9, 15.6$ Hz), 2.56-2.91(6H, m), 2.92-3.07(3H, m), 3.21-3.36(2H, m), 4.01-4.12(1H, m), 5.06(1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.69(1H, br s), 6.94(1H, dt, $J=6.6, 9.7$ Hz), 6.99-7.08(1H, m), 7.25-7.40(5H, m).

MS(ESI): 541(M+H) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-フェニル-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 157

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-フェニル-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド(222mg, 4.1mmol)を10%塩化水素／メタノール溶液(10mL)に溶解し、室温で12時間攪拌した後濃縮し、表題化合物 185mg(94%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :(HCl salt) 2.54-2.68(2H, m), 2.67(1H, dd, $J=8.5$, 17.1 Hz), 2.86(1H, dd, $J=4.2$, 17.1 Hz), 2.86-3.13(6H, m), 3.28-3.45(2H, m), 3.76-3.86(1H, m), 7.26-7.49(7H, m).

MS(ESI): 441($\text{M}+\text{H}$) $^+$

4-(3-ヨードフェニル)チアン-4-オール 134

アルゴン雰囲気下、1, 3-ジヨードベンゼン **133**(5.7g, 17mmol)の THF(50mL)溶液を-78°Cに冷却し、*n*-ブチルリチウム／ヘキサン溶液(2.55M, 6.8mL, 17mmol)を滴下した。10分後、4-オキソチアン(2g, 17mmol)の THF(30mL)溶液を滴下した。滴下終了後、室温までゆっくりと昇温し、2時間後、蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 4.7g(85%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.48(1H, s), 1.97-2.01(2H, m), 2.25-2.32(2H, m), 2.44-2.50(2H, m), 3.16-3.23(2H, m), 7.07(1H, dd, $J=8.0$, 8.0 Hz), 7.43(1H, ddd, $J=0.8$, 2.0, 8.0 Hz), 7.69(1H, ddd, $J=0.8$, 2.0, 8.0 Hz), 7.91(1H, dd, $J=2.0$, 2.0 Hz).

MS(ESI): 320($\text{M}+\text{H}$) $^+$

4-(3-ヨードフェニル)チアン-4-アミン 136

4-(3-ヨードフェニル)チアン-4-オール **134**(4.7g, 15mmol)のクロロアセトニトリル(6.7g)、酢酸(7.2mL)溶液を氷冷し、激しく攪拌しながら濃硫酸(7.2mL)をゆっくりと滴下した。滴下終了後、氷浴を外し室温で攪拌し、5時間後、氷冷して氷を加えた。生じた白色固体を濾過し、蒸留水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、

蒸留水の順に洗浄した。得られた粗生成物(5.8g)をエタノール(90mL)、酢酸(18mL)に溶解し、チオ尿素(1.3g, 18mmol)を加えて加熱還流した。12 時間後放冷し、炭酸カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 1.8g(38%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.45(2H, br s), 1.85-1.89(2H, m), 2.18-2.25(2H, m), 2.46-2.52(2H, m), 3.07-3.14(2H, m), 7.09(1H, dd, $J=8.0, 8.0$ Hz), 7.45(1H, ddd, $J=0.8, 2.0, 8.0$ Hz), 7.58(1H, ddd, $J=0.8, 2.0, 8.0$ Hz), 7.85(1H, dd, $J=2.0, 2.0$ Hz).

MS(ESI): 320($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(3-(イミダゾール-1-イル)フェニル)チアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **148-2a**

アルゴン雰囲気下、4-(3-ヨードフェニル)チアン-4-アミン **136** (100mg, 0.31mmol)、イミダゾール(43mg, 0.63mmol)、ヨウ化銅(I)(6mg, 0.03mmol)、1, 10-フェナントリン(56mg, 0.31mmol)、炭酸セシウム(204mg, 0.63mmol)を 1, 4-ジオキサン(2mL)に溶解し、110℃で 15 時間攪拌した。放冷後固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製し、4-(3-(イミダゾール-1-イル)フェニル)チアン-4-アミン **148a** の粗精製物(94mg)を得た。アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138b**(121mg, 0.36mmol)をアセトニトリル(4mL)に溶解し、*N*-メチルイミダゾール(90mg, 1.1mmol)を加え、氷冷下、塩化 *p*-トルエンスルホン(86mg, 0.45mmol)を加え、室温で 30 分間攪拌した。氷冷下、4-(3-(イミダゾール-1-イル)フェニル)チアン-4-アミン **148a** の粗精製物(94mg)を加え、室温までゆっくりと昇温した。12 時間後濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 50mg(28%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.35(9H, s), 2.13-2.24(2H, m), 2.56-3.01(10H, m), 4.01-4.09(1H, m), 5.21(1H, br d, $J=8.8$ Hz), 6.29(1H, br s), 6.88-6.94(1H, m), 7.00-7.06(1H, m), 7.19(1H, br s), 7.25-7.28(2H, m), 7.35-7.38(2H, m), 7.44-7.48(1H, m), 7.84(1H, br s).

MS(ESI): 575(M+H)⁺

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(3-(イミダゾール-1-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **148-3a**

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(3-(イミダゾール-1-イル)フェニル)チアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **148-2a** (50mg, 0.087mmol)をジクロロメタン(4mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(>65%)(46mg, >0.17mmol)を5回に分けて添加した。4時間後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 36mg(68%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.33(9H, s), 2.51-3.05(10H, m), 3.30-3.44(2H, m), 4.01-4.09(1H, m), 5.43(1H, br d, J=8.4 Hz), 6.90-6.96(1H, m), 7.00-7.07(1H, m), 7.19(1H, s), 7.28-7.32(2H, m), 7.36-7.40(2H, m), 7.48(1H, dd, J=8.0, 8.0 Hz), 7.80(1H, br s), 7.86(1H, s).

MS(ESI): 607(M+H)⁺

(3R)-3-アミノ-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(3-(イミダゾール-1-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・二塩酸塩 **158**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(3-(イミダゾール-1-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **148-3a** (36mg, 0.059mmol)を10%塩化水素/メタノール溶液(6mL)に溶解し、室温で12時間攪拌した後濃縮し、表題化合物 27mg(73%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ:(2HCl salt) 2.60-2.67(2H, m), 2.71-2.77(1H, m), 2.85-3.09(7H, m), 3.39-3.47(2H, m), 3.74-3.80(1H, m), 7.21-7.34(2H, m), 7.63-7.69(3H, m), 7.79(2H, br d, J=6.8 Hz), 8.11(1H, br s), 9.53(1H, br s).

MS(ESI): 507(M+H)⁺

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(3-ヨードフェニル)チアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **139a**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138a**(100mg, 0.34mmol)をアセトニトリル(4mL)に溶解し、*N*-メチルイミダゾール(83mg, 1.0mmol)を加え、氷冷下、塩化 *p*-トルエンスルホン(80mg, 0.42mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。氷冷下、4-(3-ヨードフェニル)チアン-4-アミン **136** (107mg, 0.34mmol)を加え、室温までゆっくりと昇温した。12時間後濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 153mg(76%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.37(9H, s), 2.06-2.17(2H, m), 2.52-2.57(5H, m), 2.67-2.72(1H, m), 2.92-2.98(4H, m), 4.08-4.13(1H, m), 5.22(1H, br s), 6.16(1H, br s), 7.03-7.11(4H, m), 7.22-7.25(1H, m), 7.32(1H, br d, $J=8.0$ Hz), 7.56(1H, br d, $J=8.0$ Hz), 7.67-7.68(1H, m).

MS(ESI): 599($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(3-ヨードフェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **140a**

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(3-ヨードフェニル)チアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **139a** (153mg, 0.256mmol)をジクロロメタン(6mL)に溶解し、氷冷下、*m*CPBA(>65%)(186mg, >0.7mmol)を添加した。3時間後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 106mg(66%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.34(9H, s), 2.50-2.71(5H, m), 2.90-3.05(5H, m), 3.23-3.41(2H, m), 4.16-4.20(1H, m), 5.01(1H, br d, $J=8.4$ Hz), 7.05-7.15(4H, m), 7.22-7.32(2H, m), 7.60(1H, br d, $J=8.0$ Hz), 7.64-7.65(1H, m).

MS(ESI): 631 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(3-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド

142

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(3-ヨードフェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **140a** (50mg, 0.079mmol)を1, 4-ジオキサン(6mL)に溶解し、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(16mg, 0.079mmol)、炭酸セシウム(78mg, 0.24mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(6mg, 0.008mmol)を加え、80℃で20時間攪拌した。放冷後濾過し、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 42mg(91%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.29(9H, s), 2.61-3.14(10H, m), 3.29-3.45(2H, m), 4.19-4.25(1H, m), 5.03(1H, br d, $J=7.6$ Hz), 7.04-7.58(10H, m), 8.66(2H, d, $J=5.6$ Hz).
MS(ESI): 582 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(3-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・二塩酸塩 **159**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(3-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **142** (42mg, 0.072mmol)を10%塩化水素/メタノール溶液(6mL)に溶解し、室温で14時間攪拌した後濃縮し、表題化合物 24mg(61%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :(2HCl salt) 2.60-3.42(12H, m), 3.79(1H, br s), 7.13-7.21(2H, m), 7.28-7.38(2H, m), 7.62-7.71(2H, m), 7.89(1H, br d, $J=7.6$ Hz), 7.99(1H, br s), 8.41-8.43(2H, m), 8.87(2H, d, $J=6.6$ Hz).
MS(ESI): 482 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

2-(トリブチルスタニル)チアゾール**S1**

アルゴン雰囲気下、THF(24mL)に *n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(2.55M,

2.5mL, 6.5mmol)を加え、-78℃に冷却した。チアゾール(500mg, 5.9mmol)の THF 溶液(15mL)を 20 分間かけて滴下し、1 時間攪拌した。塩化トリブチルスズ(1.8mL, 6.5mmol)の THF 溶液(9mL)を 15 分間かけて滴下し、1 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ジエチルエーテルを加え、室温で 2 時間攪拌した。分液後、有機層を乾燥し濃縮し、粗生成物として、表題化合物 2.4g を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :0.89(9H, t, $J=7.2$ Hz), 1.20-1.24(6H, m), 1.30-1.39(6H, m), 1.55-1.66(6H, m), 7.55(1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.17(1H, d, $J=2.8$ Hz).

MS(ESI): 376 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(3-(チアゾール-2-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **143**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(3-ヨードフェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **140a** (70mg, 0.11mmol)をアセトニトリル(2mL)に溶解し、2-(トリブチルスタニル)チアゾール **S1** の粗生成物(83mg, 約 0.22mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(38mg, 0.033mmol)を加え、80℃で 12 時間攪拌した。放冷後、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 17mg(25%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.27(9H, s), 2.61-2.82(5H, m), 2.94-2.95(2H, m), 3.01-3.05(3H, m), 3.29-3.42(2H, m), 4.11-4.19(1H, m), 5.48(1H, br d, $J=8.0$ Hz), 7.01-7.55(7H, m), 7.64-7.69(1H, m), 7.79-7.82(2H, m), 8.06(1H, s).

MS(ESI): 588 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(3-(チアゾール-2-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **160**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(3-(チアゾール-2-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **143**(17mg, 0.028mmol)を 10%塩化水素／メタノール溶液(4mL)に

溶解し、室温で2時間攪拌した後濃縮し、表題化合物 12mg(79%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :(HCl salt) 2.58-2.76(3H, m), 2.81-3.10(7H, m), 3.36-3.45(2H, m), 3.75-3.82(1H, m), 7.12-7.21(2H, m), 7.28-7.38(2H, m), 7.52-7.72(3H, m), 7.83-8.13(3H, m).

MS(ESI): 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

5-(トリブチルスタニル)-2-トリメチルシリルチアゾール **S2a**

アルゴン雰囲気下、*n*-ブチルリチウム／ヘキサン溶液(2.55M, 1.4mL, 3.5mmol)を THF(15mL)で希釈し、 -78°C に冷却した後、2-トリメチルシリルチアゾール(500mg, 3.2mmol)の THF 溶液(6mL)を20分間かけて滴下し、1時間攪拌した。塩化トリブチルスズ(0.86mL, 3.2mmol)の THF 溶液(5mL)を10分間かけて滴下し、1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ジエチルエーテルを加え、室温で2時間攪拌した。分液し、有機層を乾燥後濃縮し、粗生成物として、表題化合物 1.4g を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :0.42(9H, s), 0.90(9H, t, $J=8.0$ Hz), 1.11-1.15(6H, m), 1.29-1.38(6H, m), 1.52-1.60(6H, m), 8.06(1H, s).

MS(ESI): 448 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

5-(トリブチルスタニル)チアゾール **S2**

アルゴン雰囲気下、5-(トリブチルスタニル)-2-トリメチルシリルチアゾール **S2a**の粗生成物(1.4g)を THF(10mL)に溶解し、1N 塩酸(1mL)を加え、室温で1時間攪拌した。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を乾燥後濃縮し、粗生成物として、表題化合物 1.2g を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :0.90(9H, t, $J=7.2$ Hz), 1.13-1.17(6H, m), 1.29-1.38(6H, m), 1.52-1.60(6H, m), 7.89(1H, s), 9.09(1H, s).

MS(ESI): 376 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(3-(チアゾール-5-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミ

ド 144

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(3-ヨードフェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **140a** (70mg, 0.11mmol)を DMF(2mL)に溶解し、5-(トリブチルスタニル)チアゾール **S2** の粗生成物(125mg、約 0.33mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(64mg, 0.056mmol)を加え、80℃で 18 時間攪拌した。放冷後、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 11mg(16%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.28(9H, s), 2.61-2.80(5H, m), 2.90-3.15(5H, m), 3.28-3.45(2H, m), 4.18-4.23(1H, m), 5.03(1H, br d, $J=8.4$ Hz), 7.05-7.13(2H, m), 7.20-7.42(4H, m), 7.48-7.51(2H, m), 8.06(1H, s), 8.76(1H, s).

MS(ESI): 588 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(3-(チアゾール-5-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 161

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(3-(チアゾール-5-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **144** (11mg, 0.018mmol)を 10%塩化水素／メタノール溶液(4mL)に溶解し、室温で 2 時間攪拌した後濃縮し、表題化合物 6.9mg(73%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :(HCl salt) 2.57-2.71(4H, m), 2.80-3.13(6H, m), 3.32-3.41(2H, m), 3.78(1H, br s), 7.14-7.21(2H, m), 7.28-7.32(1H, m), 7.35-7.39(1H, m), 7.47-7.50(2H, m), 7.61-7.63(1H, m), 7.68-7.71(1H, m), 8.41(1H, br s), 9.40(1H, br s).

MS(ESI): 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(3-ヨードフェニル)チアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド 139b

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138b** (522mg, 1.6mmol)をアセトニトリル(4mL)に

溶解し、*N*-メチルイミダゾール(386mg, 4.7mmol)を加え、氷冷下、塩化 *p*-トルエンスルホニル(328mg, 1.7mmol)を加え、室温で 30 分間攪拌した。氷冷下、4-(3-ヨードフェニル)チアン-4-アミン **136** (500mg, 1.6mmol)を加え、室温までゆっくりと昇温した。12 時間後、濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 702mg(71%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.38(9H, s), 2.08-2.18(2H, m), 2.52-2.68(6H, m), 2.80-2.96(4H, m), 4.01-4.06(1H, m), 5.24(1H, br s), 5.98(1H, br s), 6.89-6.95(1H, m), 7.02-7.10(2H, m), 7.31(1H, br d, $J=8.0$ Hz), 7.57(1H, br d, $J=8.0$ Hz), 7.68(1H, br s).
MS(ESI): 635 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-*N*-(4-(3-ヨードフェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **140b**

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-*N*-(4-(3-ヨードフェニル)チアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **139b** (702mg, 1.1mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解し、氷冷下、*m*CPBA(>65%)(764mg, >2.9mmol)を 2 回に分けて添加した。3 時間後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 559mg(76%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.37(9H, s), 2.57-3.03(10H, m), 3.24-3.38(2H, m), 4.06-4.12(1H, m), 5.03(1H, br s), 6.92-6.98(2H, m), 7.03-7.11(2H, m), 7.31(1H, br d, $J=8.0$ Hz), 7.62(1H, br d, $J=8.0$ Hz), 7.67(1H, br s).
MS(ESI): 667 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-*N*-(4-(3-(チアゾール-5-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **145**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-*N*-(4-(3-ヨードフェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)

ブタナミド **140b** (259mg, 0.39mmol)、5-(トリブチルスタニル)チアゾール **S2** (291mg, 0.78mmol) をアセトニトリル (6mL) に溶解し、15 分間激しく攪拌した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (45mg, 0.039mmol) を加え、80℃で 15 時間攪拌した。放冷後固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 89mg (37%) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (9H, s), 2.62-3.10 (10H, m), 3.27-3.43 (2H, m), 4.09-4.17 (1H, m), 5.04 (1H, br d, $J=9.2$ Hz), 6.91-7.07 (3H, m), 7.34 (1H, br d, $J=8.0$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz), 7.49-7.52 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.77 (1H, s).

MS (ESI): 624 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(3-(チアゾール-5-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **162**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(3-(チアゾール-5-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **145** (89mg, 0.14mmol) を 10% 塩化水素 / メタノール溶液 (6mL) に溶解し、室温で 3 時間攪拌した後濃縮し、表題化合物 82mg (quant.) を得た。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : (HCl salt) 2.53-3.05 (10H, m), 3.37-3.45 (2H, m), 3.69-3.76 (1H, m), 7.15-7.30 (2H, m), 7.50 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz), 7.56 (1H, br d, $J=8.0$ Hz), 7.65 (1H, br d, $J=8.0$ Hz), 7.79 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.93 (1H, br s).

MS (ESI): 524 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

4-ヨード-1-トリチルピラゾール **S3a**

アルゴン雰囲気下、4-ヨードピラゾール (1.0g, 5.2mmol) のピリジン溶液 (12mL) に塩化トリチル (1.7g, 6.2mmol)、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン (126mg, 1.0mmol) を加え、80℃で 18 時間攪拌した。放冷後、蒸留水を加えジエチルエーテル / ジクロロメタン = 6 / 1 により抽出し、有機層を乾燥後濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥した。粗生成物として、表題化合物

2.1g(92%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :7.10-7.13(6H, m), 7.31-7.33(9H, m), 7.41(1H, s), 7.66(1H, s).

MS(ESI): 437 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

4-トルブチルスタニル-1-トリチルピラゾール**S3**

アルゴン雰囲気下、THF(30mL)に *n*-ブチルリチウム／ヘキサン溶液(2.55M, 1.0mL, 2.5mmol)を加え、 -78°C に冷却した。4-ヨード-1-トリチルピラゾール **S3a** (1.0g, 約 2.3mmol)の THF 溶液(6mL)を 20 分間かけて滴下し、1 時間攪拌した。塩化トリブチルスズ(0.62mL, 2.3mmol)の THF 溶液(6mL)を 10 分間かけて滴下し、30 分間攪拌した後、室温まで昇温し、2 時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を乾燥後濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 1.2g(84%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :0.84(9H, t, $J=7.2$ Hz), 0.93-0.97(6H, m), 1.22-1.31(6H, m), 1.43-1.50(6H, m), 7.13-7.16(6H, m), 7.19(1H, s), 7.29-7.31(9H, m), 7.57(1H, s).

MS(ESI): 601 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(3-(1-トリチルピラゾール-4-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **146**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(3-ヨードフェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **140a** (100mg, 0.16mmol)、4-トルブチルスタニル-1-トリチルピラゾール **S3**(133mg, 0.22mmol)をアセトニトリル(2mL)に溶解し、15 分間攪拌した後、10%パラジウム／炭素(10mg)、ヨウ化銅(I)(3mg, 0.016mmol)、トリフェニル砒素(10mg, 0.032mmol)を加え、 80°C で 72 時間攪拌した。放冷後、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 71mg(55%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.25(9H, s), 2.48-2.61(4H, m), 2.69-2.75(1H, m), 2.87-2.89(2H, m), 2.98-3.03(2H, m), 3.09-3.15(1H, m), 3.24-3.34(2H, m), 4.17(1H, br s), 4.96(1H, br d, $J=8.8$ Hz), 7.04-7.34(23H, m), 7.59(1H, s), 7.91(1H, s).
MS(ESI): 813 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(3-(ピラゾール-4-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 163

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(3-(1-トリチルピラゾール-4-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **146**(77mg, 0.095mmol)を 10%塩化水素／メタノール溶液(10mL)に溶解し、室温で7時間攪拌した後、炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(フリー塩基)10mg(22%)を得た。表題化合物(フリー塩基)をメタノールに溶解し、10%塩化水素／メタノール溶液を加えて塩化し、濃縮して表題化合物(二塩酸塩)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :(HCl salt) 2.29-2.36(1H, m), 2.46-2.52(1H, m), 2.67-2.92(6H, m), 3.00-3.06(2H, m), 3.27-3.32(2H, m), 3.40(1H, br s), 7.07-7.48(7H, m), 7.82(3H, s), 9.21(1H, br s).
MS(ESI): 471 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

5-トリブチルスタニル-1-メチルイミダゾール **S4**

アルゴン雰囲気下、5-ブロモ-1-メチルイミダゾール(1.0g, 6.2mmol)の THF 溶液(60mL)に臭化エチルマグネシウム／THF 溶液(1.0M, 7.5mL, 7.5mmol)をゆっくり滴下し、2時間攪拌した。塩化トリブチルスズ(2.1mL, 7.8mmol)を滴下し、15時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を蒸留水で洗浄した後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 640mg(28%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :0.89(9H, t, $J=7.6$ Hz), 1.08-1.12(6H, m), 1.29-1.38(6H, m), 1.49-1.57(6H, m), 3.67(3H, s), 7.03(1H, s), 7.61(1H, s).

MS(ESI): 373 (M+H)⁺

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(3-(1-メチルイミダゾール-5-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **147**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(3-ヨードフェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **140a** (100mg, 0.16mmol)、5-トリブチルスタニル-1-メチルイミダゾール **S4** (71mg, 0.19mmol)をアセトニトリル(3mL)に溶解し、15 分間攪拌した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(55mg, 0.048mmol)を加え、80℃で 40 時間攪拌した。放冷後、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 35mg(38%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.29(9H, s), 2.56-2.65(3H, m), 2.70-2.77(2H, m), 2.85-2.92(2H, m), 2.99-3.04(2H, m), 3.13-3.16(1H, m), 3.31-3.46(2H, m), 3.66(3H, s), 4.13-4.19(1H, m), 5.15(1H, br d, J=8.8 Hz), 7.00-7.52(10H, m), 7.82(1H, br s).

MS(ESI): 585 (M+H)⁺

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(3-(1-メチルイミダゾール-5-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・二塩酸塩 **164**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(3-(1-メチルイミダゾール-5-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **147** (35mg, 0.060mmol)を 10%塩化水素/メタノール溶液(6mL)に溶解し、室温で 2 時間攪拌した後濃縮し、表題化合物 28mg(79%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ:(2HCl salt) 2.55-3.10(10H, m), 3.35-3.44(2H, m), 3.77-3.82(1H, m), 3.86(3H, s), 7.14-7.22(2H, m), 7.31-7.40(2H, m), 7.49-7.67(5H, m), 9.00(1H, s).

MS(ESI): 485 (M+H)⁺

5-トリブチルスタニル-2-メチルチアゾール**S5**

アルゴン雰囲気下、THF(40mL)に *n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(2.55M, 4.4mL, 11mmol)を加え、-78°Cに冷却した。2-メチルチアゾール(1.0g, 10mmol)の THF 溶液(15mL)を 50 分間かけて滴下し、1 時間攪拌した。塩化トリブチルスズ(2.7mL, 10mmol)の THF 溶液(15mL)を 20 分間かけて滴下し、1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、室温まで昇温し、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を乾燥後濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 3.2g(81%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :0.89(9H, t, $J=7.6$ Hz), 1.08-1.13(6H, m), 1.28-1.38(6H, m), 1.51-1.59(6H, m), 2.77(3H, s), 7.56(1H, s).

MS(ESI): 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

4-(3-(2-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)チアゾール-4-アミン **148b**

アルゴン雰囲気下、4-(3-ヨードフェニル)チアゾール-4-アミン **136**(200mg, 0.63mmol)、5-トリブチルスタニル-2-メチルチアゾール **S5**(243mg, 0.63mmol)をアセトニトリル(4mL)に溶解し、15 分間攪拌した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(72mg, 0.063mmol)を加え、80°Cで 14 時間攪拌した。放冷後固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 114mg(63%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.90-1.95(2H, m), 2.25-2.33(2H, m), 2.50-2.55(2H, m), 2.74(3H, s), 3.11-3.17(2H, m), 7.36-7.46(3H, m), 7.65(1H, s), 7.80(1H, s).

MS(ESI): 291 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(3-(2-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)チアゾール-4-イル)ブタナミド **148-2b**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138a** (117mg, 0.39mmol)のアセトニトリル溶液(3mL)に、*N*-メチルイミダゾール(97mg, 1.2mmol)を加え、氷冷下、塩化 *p*-トルエンスルホン(74mg, 0.39mmol)を加え、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、4-(3-(2-メチルチ

アゾール-5-イル)フェニル)チアゾール-4-アミン **148b** (114mg, 0.39mmol)のジクロロメタン溶液(2mL)を加え、室温までゆっくりと昇温した。20 時間後、濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 124mg(55%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.34(9H, s), 2.13-2.25(2H, m), 2.54-2.63(5H, m), 2.71(3H, s), 2.75-2.80(1H, m), 2.87-3.03(4H, m), 4.09-4.16(1H, m), 5.26(1H, br s), 6.25(1H, br s), 7.03-7.40(7H, m), 7.48(1H, s), 7.76(1H, s).

MS(ESI): 570 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(3-(2-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **148-3b**

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(3-(2-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)チアン-4-イル)ブタナミド **148-2b** (124mg, 0.22mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(>65%)(157mg, >0.59mmol)を添加した。2 時間後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 74mg(57%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.29(9H, s), 2.60-2.66(4H, m), 2.73(3H, s), 2.73-2.79(1H, m), 2.90-2.93(2H, m), 3.01-3.05(2H, m), 3.09-3.14(1H, m), 3.27-3.49(2H, m), 4.18-4.23(1H, m), 5.04(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.05-7.45(8H, m), 7.77(1H, s).

MS(ESI): 602 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(3-(2-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **165**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(3-(2-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **148-3b** (74mg, 0.12mmol)を 10%塩化水素／メタノール溶

液(6mL)に溶解し、室温で3時間攪拌した後濃縮し、表題化合物 41mg(61%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :(HCl salt) 2.55-2.65(2H, m), 2.68-2.75(1H, m), 2.83-3.10(7H, m), 2.96(3H, s), 3.33-3.45(2H, m), 3.75-3.81(1H, m), 7.14-7.21(2H, m), 7.28-7.40(2H, m), 7.48-7.61(3H, m), 7.70-7.73(1H, m), 8.44(1H, s).
MS(ESI): 502 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

2-ピペリジノチアゾールS6a

アルゴン雰囲気下、2-ブロモチアゾール(1.5g, 9.1mmol)の THF(10mL)溶液に TEA(3.8mL, 27mmol)、ピペリジン(779mg, 9.1mmol)を加え、100℃で4時間攪拌した。さらにピペリジン(3.9g, 45mmol)を加え、100℃で8時間攪拌した後放冷し、蒸留水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 316mg(21%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.64-1.71(6H, m), 3.47(4H, t, $J=5.2$ Hz), 6.52(1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.17(1H, d, $J=3.6$ Hz).
MS(ESI): 169 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

5-トリブチルスタニル-2-ピペリジノチアゾールS6

アルゴン雰囲気下、THF(8mL)に *n*-ブチルリチウム／ヘキサン溶液(2.55M, 0.81mL, 2.1mmol)を加え、-78℃に冷却した。2-ピペリジノチアゾール S6a(316mg, 1.9mmol)の THF 溶液(3mL)を20分間かけて滴下し、1時間攪拌した。塩化トリブチルスズ(0.51mL, 1.9mmol)の THF 溶液(3mL)を20分間かけて滴下し、1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、室温まで昇温し、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 520mg(61%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :0.89(9H, t, $J=7.2$ Hz), 1.03-1.07(6H, m), 1.28-1.37(6H, m), 1.50-1.58(6H, m), 1.63-1.70(6H, m), 3.49(4H, br t, $J=4.4$ Hz), 7.09(1H, s).
MS(ESI): 459 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

4-(3-(2-ピペリジノチアゾール-5-イル)フェニル)チアン-4-アミン **148c**

アルゴン雰囲気下、4-(3-ヨードフェニル)チアン-4-アミン **136**(200mg, 0.63mmol)、5-トリブチルスタニル-2-ピペリジノチアゾール **S6**(520mg, 1.1mmol)をアセトニトリル(4mL)に溶解し、15 分間攪拌した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(72mg, 0.063mmol)を加え、80℃で 14 時間攪拌した。放冷後固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 192mg(85%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.67-1.73(6H, m), 1.89-1.94(2H, m), 2.29(2H, ddd, J=3.6, 11.6, 14.4 Hz), 2.49-2.54(2H, m), 3.10-3.17(2H, m), 3.50-3.52(4H, m), 7.32(3H, br s), 7.39(1H, s), 7.51(1H, s).

MS(ESI): 360 (M+H)⁺

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(3-(2-ピペリジノチアゾール-5-イル)フェニル)チアン-4-イル)ブタナミド **148-2c**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138a** (159mg, 0.53mmol)のアセトニトリル溶液(3mL)に、*N*-メチルイミダゾール(132mg, 1.6mmol)を加え、氷冷下、塩化 *p*-トルエンスルホン(102mg, 0.53mmol)を加え、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、4-(3-(2-ピペリジノチアゾール-5-イル)フェニル)チアン-4-アミン **148c** (192mg, 0.53mmol)のジクロロメタン溶液(2mL)を加え、室温までゆっくりと昇温した。20 時間後、濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 206mg(82%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.34(9H, s), 1.65-1.69(6H, m), 2.13-2.25(2H, m), 2.54-2.59(4H, m), 2.60-2.66(1H, m), 2.73-2.78(1H, m), 2.90-3.02(4H, m), 3.44-3.47(4H, m), 4.09-4.15(1H, m), 5.36(1H, br s), 6.15(1H, br s), 7.02-7.09(2H, m), 7.18-7.37(7H, m).

MS(ESI): 639 (M+H)⁺

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(3-(2-ピペリジノチアゾール-5-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **148-3c**

(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(3-(2-ピペリジノチアゾール-5-イル)フェニル)チアン-4-イル)ブタナミド **148-2c** (206mg, 0.32mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(>65%)(233mg, >0.88mmol)を添加した。2時間後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 46mg(32%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.30(9H, s), 1.67-1.71(6H, m), 2.57-2.77(5H, m), 2.86-3.12(5H, m), 3.26-3.44(2H, m), 3.47-3.50(4H, m), 4.16-4.22(1H, m), 5.12(1H, br d, $J=8.8$ Hz), 7.04-7.36(9H, m).

MS(ESI): 671 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(3-(2-ピペリジノチアゾール-5-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **166**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(3-(2-ピペリジノチアゾール-5-イル)フェニル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **148-3c** (47mg, 0.069mmol)を 10%塩化水素／メタノール溶液(6mL)に溶解し、室温で3時間攪拌した後濃縮し、表題化合物 31mg(71%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : (HCl salt) 1.76-1.85(6H, m), 2.55-2.74(3H, m), 2.83-3.13(7H, m), 3.35-3.43(2H, m), 3.67-3.71(4H, m), 3.75-3.81(1H, m), 7.14-7.48(7H, m), 7.62(1H, s), 7.78(1H, s).

MS(ESI): 571 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

化合物 **168**、**170**、**172**、**174**～**176** は化合物 **169** と同様の手法で、化合物 **171**、**173**

は化合物 **177** と同様の手法で、化合物 **179**、**180** は化合物 **178** と同様の手法で合成した。これらの化合物については、最終目的物のデータのみ載せた。

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **168**

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :(HCl salt) 2.65-2.75(1H, m), 2.78-3.43(11H, m), 3.89-3.89(1H, m), 7.13-7.25(2H, m), 7.30-7.46(5H, m), 7.76-7.80(1H, m), 7.89-7.96(2H, m).

MS(ESI): 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

4-フェニルチアゾール **155d**

アルゴン雰囲気下、2-ブロモアセトフェノン **153d** (2.0g, 10.0mmol)、チオ尿素 (801mg, 10.5mmol)のエタノール(50mL)溶液を2時間加熱還流した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物 1.75g のうち 889mg を TFA(10mL)、50%硫酸(10mL)に溶解し、 -15°C に冷却して亜硝酸ナトリウム(420mg, 6.1mmol)の蒸留水(1.5mL)溶液をゆっくりと滴下した。30分後、冷却したホスフィン酸(30mL)を加えて18時間攪拌した(氷浴中の氷が溶けるに従い、次第に昇温)。蒸留水で希釈後、氷冷下水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 287mg(約 35%)を得た。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :7.36(1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.45(2H, t, $J=7.2$ Hz), 7.54(1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.94(2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.88(1H, d, $J=2.0$ Hz,).

MS(ESI): 162 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

2-メチル-N-(4-(4-フェニルチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-2-プロパンスルフィンアミド

アルゴン雰囲気下、4-フェニルチアゾール **155d** (195mg, 1.2mmol)の THF(5mL)溶液を -78°C に冷却し、*n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(1.57M, 0.68mL,

1.1mmol)を滴下した。10 分後、2-メチル-N-(チアン-4-イリデン)-2-プロパンスルフィンイミド **113** の粗生成物(218mg, 約 0.99mmol)の THF(5mL)溶液を滴下した。滴下終了後、室温までゆっくりと昇温し、5 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 96mg(約 25%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.22(9H, s), 2.47-2.57(2H, m), 2.68-2.96(6H, m), 3.81(1H, br s), 7.31-7.36(1H, m), 7.39-7.44(2H, m), 7.48(1H, s), 7.88-7.93(2H, m).
MS(ESI): 381 (M+H) $^+$

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(4-フェニルチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)ブタナミド **156-2a**

アルゴン雰囲気下、2-メチル-N-(4-(4-フェニルチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-2-プロパンスルフィンアミド(36mg, 0.09mmol)をメタノール(2mL)に溶解し、10%塩化水素／メタノール(2mL)を加え、室温で2 時間攪拌し、濃縮することにより、粗生成物として 4-(4-フェニルチアゾール-2-イル)チアン-4-アミン・塩酸塩 30mg を得た。

アルゴン雰囲気下、4-(4-フェニルチアゾール-2-イル)チアン-4-アミン・塩酸塩の粗生成物(66mg, 約 0.21mmol)を DMF(5mL)に溶解し、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138b** (70mg, 0.21mmol)、NEM(88 μL , 0.69mmol)、HATU(88mg, 0.23mmol)を加え、室温で攪拌した。11 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出し、蒸留水および飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 103mg(約 84%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.38(9H, s), 2.41-2.60(4H, m), 2.66-2.77(4H, m), 2.80-2.97(4H, m), 3.99-4.14(1H, m), 5.55(1H, br d, J=8.1 Hz), 8.07(1H, br s), 6.84-6.98(1H, m), 6.86(1H, dt, J=6.5, 9.6 Hz), 7.29-7.34(1H, m), 7.36-7.42(2H, m), 7.40(1H, s), 7.84-7.89(2H, m).

MS(ESI): 592 (M+H)⁺

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **156-3a**

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(4-フェニルチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)ブタナミド **156-2a**

(103mg, 0.17mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(>65%)(106mg, >0.40mmol)を2回に分けて添加した。2.5時間後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 95mg(88%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.37(9H, s), 2.56(2H, br d, J=5.6 Hz), 2.74-2.90(3H, m), 2.92-3.04(3H, m), 3.16-3.28(2H, m), 3.31-3.42(2H, m), 4.03-4.14(1H, m), 5.16(1H, br d, J=8.3 Hz), 6.84(1H, br s), 6.90(1H, dt, J=6.6, 9.6 Hz), 6.93-7.05(1H, m), 7.31-7.36(1H, m), 7.38-7.43(2H, m), 7.45(1H, s), 7.83-7.88(2H, m).

MS(ESI): 624 (M+H)⁺

(3R)-3-アミノ-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **169**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)-N-(4-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド **156-3a** (95mg, 0.15mmol)を10%塩化水素/メタノール溶液(10mL)に溶解し、室温で13時間攪拌した後濃縮し、表題化合物 79mg(93%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ: (HCl salt) 2.61-2.71(1H, m), 2.78-2.92(5H, m), 2.95-3.09(5H, m), 3.14-3.18(1H, m), 3.76-3.85(1H, m), 7.24-7.37(3H, m), 7.39-7.46(2H, m), 7.80(1H, s), 7.23(2H, d, J=7.1 Hz).

MS(ESI): 524 (M+H)⁺

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(4-(3-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **170**

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :(HCl salt) 2.66(1H, dd, $J=7.8, 17.1$ Hz), 2.76-2.91(3H, m), 2.92-3.18(4H, m), 3.21-3.41(4H, m), 3.79-3.87(1H, br s), 3.86(3H, s), 6.90-6.95(1H, m), 7.16-7.25(2H, m), 7.31-7.43(3H, m), 7.48-7.53(2H, m), 7.80(1H, s).

MS(ESI): 518 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **171**

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :(free base) 2.27-2.54(4H, m), 2.70-2.78(2H, m), 2.85-2.97(2H, m), 3.09-3.12(1H, m), 3.19-3.29(2H, m), 3.38-3.40(1H, m), 3.55-3.63(1H, m), 3.84(3H, s), 6.93(1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.97(1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.03-7.30(4H, m), 7.35(1H, s), 7.75(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.82(1H, d, $J=9.2$ Hz).

MS(ESI): 518 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(4-(2-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **172**

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :(free base) 1.70-1.90(6H, m), 2.12(2H, dd, $J=4.0, 12.0$ Hz), 2.44-2.51(2H, m), 2.97(2H, brs), 3.23-3.26(2H, m), 3.21(3H, s), 7.00(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.06(1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.25-7.36(3H, m), 7.88(1H, s), 8.24(1H, dd, $J=4.0, 8.0$ Hz).

MS(ESI): 554 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-N-(4-(4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)ブタナミド・塩酸塩 **173**

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :(free base) 2.28-2.57(4H, m), 2.71-2.79(2H, m), 2.88-2.98(2H, m), 3.10-3.13(1H, m), 3.20-3.30(2H, m), 3.40-3.42(1H, m), 3.57-3.65(1H, m), 6.83-6.92(1H, m), 7.02-7.23(1H, m), 7.33-7.40(2H, m), 7.62(1H, m), 7.93(1H, m), 8.08(1H, m).

MS(ESI): 558 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-N-(4-(4-(4-トリフルオロメチルフェニル)チアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)ブタナミド・塩酸塩

174

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :(free base) 2.45-2.56(2H, m), 2.82-2.98(3H, m), 3.10-3.19(3H, m), 3.21-3.38(2H, m), 3.40-3.54(3H, m), 6.92-6.99(1H, m), 7.08-7.13(1H, m), 7.54-7.59(1H, m), 7.65-7.72(2H, m), 7.95-8.03(2H, m).

MS(ESI): 592 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-N-(4-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)チアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)ブタナミド・塩酸塩

175

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :(HCl salt) 2.66(1H, dd, $J=8.0, 20.0$ Hz), 2.78-3.40(11H, m), 3.73-3.80(1H, m), 7.19-7.30(2H, m), 7.59-7.62(2H, m), 7.98(1H, s), 8.14-8.18(1H, m), 8.21(1H, s).

MS(ESI): 592 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **176**

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :(HCl salt) 2.50-2.66(4H, m), 2.78(1H, m), 2.83-2.96(2H, m), 3.02(1H, dd, $J=6.0, 14$ Hz), 3.15-3.25(2H, m), 3.25-3.42(2H, m), 3.69(1H, m), 7.17-7.40(6H, m), 7.96(2H, m), 8.00(3H, br s), 8.03(1H, s), 8.97(1H, br s).

MS(ESI): 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-カルボン酸エチル **150c**

アルゴン雰囲気下、2-ブロモ-2-メチルアセトフェノン **149c** (426mg, 2.0mmol)をエタノール(20mL)に溶解し、チオオキサム酸エチル(267mg, 2.0mmol)を加え、加熱還流した。27時間後放冷し、蒸留水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 284mg(57%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.44(3H, t, $J=6.9$ Hz), 2.64(3H, s), 4.48(2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.33-7.52(3H, m), 7.63-7.69(2H, m).

MS(ESI): 248 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-カルボン酸 **151c**

アルゴン雰囲気下、5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-カルボン酸エチル **150c** (284mg, 1.15mmol)をエタノール(10mL)に溶解し、蒸留水(1mL)、水酸化ナトリウム(223mg)を加え、室温で攪拌した。8時間後、1N 塩酸(10mL)、蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥し濃縮して表題化合物 244mg(97%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :2.62(3H, s), 7.34-7.53(3H, m), 7.56-7.70(2H, m).

MS(ESI): 220 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

5-メチル-4-フェニルチアゾール **152c**

アルゴン雰囲気下、5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-カルボン酸 **151c** (244mg, 1.11mmol)を 1, 4-ジオキサン(10mL)に溶解し、濃塩酸(1mL)を加え、加熱還流した。2時間後放冷し、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルの混合液に加え、分液した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 165mg(86%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :2.61(3H, s), 7.33-7.39(1H, m), 7.45(2H, t, $J=7.7$ Hz), 7.64-7.69(2H, m), 8.65(1H, s).

MS(ESI): 176 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

2-メチル-N-(4-(5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-2-プロパンスルフィンアミド

アルゴン雰囲気下、5-メチル-4-フェニルチアゾール **152c** (165mg, 0.94mmol)を THF(5mL)に溶解し、 -78°C に冷却した。*n*-ブチルリチウム／ヘキサン溶液(1.60M, 0.59mL, 0.94mmol)を滴下し、1時間攪拌した。2-メチル-N-(チアン-4-イリデン)-2-

プロパンスルフィンイミド **113** の粗生成物(219mg, 約 1.0mmol)の THF(3mL)溶液を滴下し、1 時間かけて 0℃まで昇温した。蒸留水、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮したて得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 172mg(約 46%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.23(9H, s), 2.41-2.52(2H, m), 2.56(3H, s), 2.63-2.75(2H, m), 2.77-2.89(4H, m), 3.74(1H, br s), 7.34(1H, ddd, $J=1.5, 7.3, 7.3$ Hz), 7.43(2H, m), 7.65(2H, m).

MS(ESI): 395 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-N-(5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 **177**

アルゴン雰囲気下、2-メチル-N-(4-(5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-2-プロパンスルフィンアミド(172mg, 0.44mmol)をメタノール(2mL)に溶解し、10%塩化水素メタノール溶液(3mL)を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、減圧下で乾燥して得られた粗生成物 135mg のうち 34mg を、アルゴン雰囲気下、DMF(3mL)に溶解し、(3R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138a** (30mg, 0.10mmol)、HATU(40mg, 0.11mmol)、TEA(42 μL , 0.30mmol)を加え、室温で 12 時間攪拌した。蒸留水を加えジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をジクロロメタン(3mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(>65%)(51mg, >0.19mmol)を加え、室温で 45 分間攪拌した。アンモニア飽和クロロホルム(3mL)を加え、生成した沈殿を濾別し、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製した。得られた粗精製物を、アルゴン雰囲気下、10%塩化水素／メタノール溶液(3mL)に溶解し、室温で 16 時間攪拌した後濃縮して表題化合物 38mg(67%)を得た。

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : (HCl salt) 2.50-2.70(4H, m), 2.72-2.76(3H, m), 3.03(1H, dd, $J=5.7, 14$ Hz), 3.13-3.22(2H, m), 3.27-3.39(5H, m), 3.69(1H, m), 7.22(2H, dd, $J=6.7, 16$ Hz), 7.33-7.41(3H, m), 7.46(2H, dd, $J=7.5, 7.5$ Hz), 7.67(2H, d, $J=7.3$ Hz),

8.02(3H, br s), 8.90(1H, br s).

MS(ESI): 502 (M+H)⁺

2-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール **14-4a**

アルゴン雰囲気下、ベンズヒドラジド **14-3a** (2.04g, 15mmol)をオルトギ酸トリエチル(30mL)に溶解し、12 時間加熱還流した。放冷後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 2.17g(99%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:7.50-7.60(3H, m), 8.10(2H, m), 8.48(1H, s).

MS(ESI): 147 (M+H)⁺

2-メチル-N-(4-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-2-プロパンスルフィンアミド

アルゴン雰囲気下、2-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール **14-4a** (292mg, 2.0mmol)を THF(10mL)に溶解し、-78°Cに冷却した。*n*-ブチルリチウム／ヘキサン溶液(1.60M, 1.3mL, 2.0mmol)を滴下し、-20°Cで 45 分間攪拌した。2-メチル-N-(チアン-4-イリデン)-2-プロパンスルフィンイミド **113** の粗生成物(438mg, 約 2.0mmol)の THF(5mL)溶液を-78°Cで滴下し、1 時間かけて 0°Cまで昇温した。蒸留水、酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 102mg(約 14%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.21(9H, s), 2.38-2.49(2H, m), 2.69-2.90(6H, m), 7.47-7.57(3H, m), 8.05(2H, m).

MS(ESI): 366 (M+H)⁺

4-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)チアン-4-アミン・塩酸塩 **156b**

アルゴン雰囲気下、2-メチル-N-(4-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)チアン-4-イル)-2-プロパンスルフィンアミド(102mg, 0.28mmol)をメタノール(1.5mL)に溶解し、10%塩化水素／メタノール溶液(3mL)を加え、室温で 30 分間

撈拌した。反応液を濃縮し、減圧下で乾燥して表題化合物 79mg(95%)を得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :(free base) 2.19(2H, m), 2.60(2H, m), 2.71(2H, m), 3.14(2H, m), 7.57-7.66(3H, m), 8.13(2H, m).

MS(ESI): 262 (M+H) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・1/2 フマル酸塩
178

アルゴン雰囲気下、4-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)チアン-4-アミン・塩酸塩 **156b** (45mg, 0.15mmol)を DMF(3mL)に溶解し、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138b** (50mg, 0.15mmol)、HATU(60mg, 0.16mmol)、TEA(63 μ L, 0.45mmol)を加え、室温で 10 時間撈拌した。蒸留水を加えジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をジクロロメタン (10mL)に溶解し、氷冷下、mCPBA(>65%)(82mg, >0.31mmol)を加え、室温で 45 分間撈拌した。アンモニア飽和クロロホルム(5mL)を加え、生成した沈殿を濾別し、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製した。得られた粗精製物を、アルゴン雰囲気下、メタノール(2mL)に溶解し、10%塩化水素／メタノール溶液(4mL)を加え、室温で撈拌した。5 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出し、乾燥後濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(フリー体)43mg(56%)を得た。表題化合物(フリー体)を酢酸エチルに溶解し、フマル酸(5.0mg)のメタノール溶液を加えて塩化し、濃縮することにより表題化合物(1/2 フマル酸塩)を得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : (1/2 fumaric acid salt) 2.30-2.85(10H, m), 3.20-3.60(3H, m), 6.50(1H, s), 7.45(2H, m), 7.7.53-7.64(3H, m), 7.94(2H, m), 8.90(1H, br s).

MS(ESI): 509 (M+H) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(5-(3-フルオロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 179

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :(free base) 2.30(1H, dd, $J=9.5, 16$ Hz), 2.46(1H, dd, $J=2.9, 16$ Hz), 2.79(2H, m), 2.87-3.02(4H, m), 3.17-3.31(4H, m), 3.41(1H, m), 6.96(1H, m), 7.00-7.69(1H, m), 7.04(1H, m), 7.23-7.29(1H, m), 7.49(1H, ddd, $J=5.6, 8.0, 8.0$ Hz), 7.81 (1H, m), 9.41(1H, br s).

MS(ESI): 527 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-3-アミノ-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(5-(3-メトキシフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・塩酸塩 180

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :(free base) 2.31(1H, dd, $J=9.4, 16$ Hz), 2.46(1H, dd, $J=2.9, 15$ Hz), 2.71-2.87(2H, m), 2.87-3.03(4H, m), 3.17-3.32(4H, m), 3.37-3.47(1H, m), 5.30(3H, s), 6.96(1H, ddd, $J=6.6, 9.5, 9.5$ Hz), 7.00-7.13(2H, m), 7.41(1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz), 7.51-7.58(2H, m), 9.34(1H, br s).

MS(ESI): 539 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

1-メチル-4-フェニルイミダゾール 14-2

4-フェニル-1H-イミダゾール **14-1** (576mg, 4mmol)の DMF(2mL)溶液に 60%水素化ナトリウム(160mg, 4mmol)を加え、室温で攪拌した。10 分後、ヨウ化メチル(0.3mL、4.8mmol)を加え、1 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 377mg(59%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :3.70(3H, s), 7.16(1H, s), 7.22-7.26(1H, m), 7.34-7.38(2H, m), 7.46(1H, m), 7.75-7.77(2H, m).

MS(ESI): 159 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

2-メチル-N-(4-(1-メチル-4-フェニルイミダゾール-2-イル)チアン-4-イル)-2-プロ

パンスルフィンアミド

アルゴン雰囲気下、1-メチル-4-フェニルイミダゾール **14-2**(377mg, 2.4mmol)の THF(5mL)溶液を-78℃に冷却し、*n*-ブチルリチウム／ヘキサン溶液(1.60M, 1.5mL, 2.4mmol)をゆっくりと滴下した。滴下終了後-78℃で 20 分間攪拌し、2-メチル-N-(チアン-4-イリデン)-2-プロパンスルフィンイミド **113** の粗生成物(522mg, 約 2.4mmol)の THF(6mL)溶液を加え、0℃までゆっくり昇温した。2 時間後、メタノールと蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 300mg(33%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.20(9H, s), 2.28-2.45(2H, m), 2.67-2.87(3H, m), 2.91-3.09(3H, m), 3.62(3H, s), 7.11-7.12(1H, m), 7.18-7.22(1H, m), 7.29-7.36(2H, m), 7.62(1H, s), 7.72-7.75(1H, m).

MS(ESI): 378 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(1-メチル-4-フェニルイミダゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **156-3c**

2-メチル-N-(4-(1-メチル-4-フェニルイミダゾール-2-イル)チアン-4-イル)-2-プロパンスルフィンアミド(300mg, 0.8mmol)を 10% 塩化水素／メタノール溶液(6mL)に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。濃縮して得られた粗生成物を、アルゴン雰囲気下、DMF(21mL)に溶解し、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)酪酸 **138b** (265mg, 0.8mmol)、HATU(302mg, 0.8mmol)、TEA(0.335mL, 2.4mmol)を加え、室温で攪拌した。14 時間後、蒸留水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製した。得られた粗精製物をジクロロメタン(5.1mL)に溶解し、mCPBA(>65%)(220mg, >0.83mmol)を 2 回に分けて加え、室温で攪拌した。40 分後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄

後、乾燥し濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 79mg(25%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.35(9H, s), 2.43-2.51(3H, m), 2.64-2.74(3H, m), 2.87-2.91(3H, m), 2.98-3.09(2H, m), 3.26-3.33(2H, m), 3.62(3H, m), 6.77-6.81(1H, m), 6.94-6.98(1H, m), 7.25-7.28(2H, m), 7.36-7.61(2H, m), 7.81(1H, m), 7.91(1H, m).
MS(ESI): 621 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(3R)-3-アミノ-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(1-メチル-4-フェニルイミダゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)ブタナミド・二塩酸塩 **181**

アルゴン雰囲気下、(3R)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N-(4-(1-メチル-4-フェニルイミダゾール-2-イル)-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)-3-(2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ)ブタナミド **156-3c** (25mg, 0.04mmol)を 10%塩化水素／メタノール溶液(1.2mL)に溶解し、室温で攪拌した。15 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(フリー塩基)7mg(32%)を得た。表題化合物(フリー塩基)をメタノールに溶解し、10%塩化水素／メタノール溶液を滴下して塩化した。この溶液を濃縮することにより、表題化合物(二塩酸塩)5mg を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :(2HCl salt) 2.24-2.49(4H, m), 2.50-2.54(2H, m), 2.72-2.83(2H, m), 2.87-2.96(1H, m), 2.98-3.15(2H, m), 3.32-3.34(1H, m), 3.42-3.57(1H, m), 3.62(3H, m), 6.76-6.79(1H, m), 6.93-7.09(1H, m), 7.28-7.31(2H, m), 7.43-7.68(2H, m), 7.79(1H, m), 7.92(1H, m).
MS(ESI): 521 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

DPP4 阻害活性評価

DPP4 粗酵素溶液はヒト結腸腺癌由来細胞株 Caco-2 より調製した。Caco-2 に存在する DPP4 については、すでに Laurent らによって報告されている (Journal of Cell Science, 1995, 108, 2109-2121)。Caco-2 細胞は、10%FBS (牛胎児血清、ジェーアールエイチバイオサイエンス社製) を含有する D-MEM 培地 (ギブコ社

製)で培養した。細胞抽出液は、培地を除いて集めた細胞を 0.5%Nonidet-P40 を含む 10 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 8.0) に浸し、氷浴中で抽出し、18500 g で 1 時間遠心した上清を分離して調製した。Caco-2 由来の DPP-IV 阻害活性の測定反応は、クボタらの方法 (Clinical and Experimental Immunology, 1992, 89, 192-197) に準じて、96 穴平底プレートを用いて 37°C で実施した。化合物、調製した Caco-2 細胞抽出液の 5 μ g タンパク質量及び基質 (H-Ala-Pro-AFC (AFC とは、7-アミノ-4-トリフルオロメチルクマリンを意味する)、フナコシ) 最終濃度 40 μ M を 25 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4)、140 mM 塩化ナトリウム、10 mM 塩化カリウム、1%ウシ血清アルブミン水溶液 150 μ L に希釈し、37°C で酵素反応を開始した。10 分後 25%酢酸水溶液 10 μ L を添加して反応を停止させた。蛍光プレートリーダーを用いて、励起波長 380 nm、測定波長 485 nm における蛍光強度を測定した。基質溶液添加前にあらかじめ 25%酢酸水溶液を添加して反応を停止させたバックグラウンドウェルと化合物を添加しないコントロールウェルの蛍光強度の差を 100%とし、化合物添加ウェルの蛍光強度を内挿し、化合物添加時の残存酵素活性を相対値として算出した。複数濃度の化合物添加時の相対残存酵素活性値から、酵素活性を 50%阻害する化合物濃度を IC₅₀ 値として算出した。

ラット血漿中DPP4 阻害活性評価

SD ラット、雄、7-8 週齢、日本チャールスリバー) は実験前日まで自由摂餌・飲水させた。実験前日に飼育ケージにて餌を抜いて 1 晩絶食後、vehicle または化合物を 5 mL/kg の容量で無麻酔強制経口投与した。溶媒として蒸留水を用いて溶解する。用量は 1、3、10 mg/kg とした。投与 30 分後および 2、4 時間後の血液を抗凝固剤として 1000 U/mL ヘパリン液 (1/100 量) を用い、シリンジを用いて麻酔下頸静脈から採血した (約 0.6 mL)。採取した血液を 1.5mL テストチューブ (トレフ) に移して 1400 \times g (3000 rpm)、4°C、10 分間遠心して血漿を得た。得られた血漿を 96 穴平底プレートに 1well あたり 20 μ L ずつ分注し、0.4 mmol/L H-Ala-Pro-AFC 溶液 (DMSO にて 40 mmol/L に溶解後、バッファー (200 mmol/L HEPES、0.2 mg/mL BSA、pH.7.5) にて希釈) を 20 μ L 加え、室温にて

15 分間反応させた。25% (v/v) 酢酸溶液を 6 μ L 添加して反応を停止する。プレートをスピンドウンし、上清を蒸留水で 4 倍希釈して 96 穴平底プレートに分注し、蛍光（励起波長 380 nm, 蛍光波長 485 nm）を万能型マイクロプレートアナライザー（Fusion α 、パッカー）にて測定した。

血糖上昇抑制作用

16 時間以上絶食した ICR 系雄性マウス（6~8 週齢、チャールスリバー）の血糖値を測定した後、化合物を蒸留水に溶解し、1, 3, 10 または 30 mg/kg の用量で経口投与し、投与 30 分後にグルコース（2 g/kg）を経口投与した。グルコース負荷直前、グルコース負荷後 20 分、40 分、1 時間、2 時間の血液の血糖値を簡易型血糖測定装置（メディセンズプレシジョン Q・I・D、アボットジャパン）にて測定した。

【第 3 章】

エチル 2-[1-(6-クロロピラジン-2-イル)インドール-3-イル]アセテート 189

アルゴン雰囲気下、60%水素化ナトリウム 13g の DMF500mL 溶液に、氷冷下でピロール(**183**)20g を滴下した後、トリイソプロピルシリルクロリド 58g を滴下し、室温で 17 時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮し、1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロール(**184**)(70g, quant.)を得た。

ジクロロメタン 300mL とピリジン 19mL の溶液に、-20℃でエチルオキサリルクロリド 27mL を加えた後、合成した 1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロール(**184**)22.6g を滴下し、室温で 3 日間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製した。THF100mL に溶解させ、TBAF(THF 溶液)114mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣に *n*-ヘキサンを加えてデカントし、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフ

イーで精製し、エチル 2-オキソ-2-(1H-ピロール-3-イル)アセテート(**185**) (8.77g, 50%)を得た。

このうちの 500mg を 1,4-ジオキサン 9mL に溶解させ、10%パラジウムカーボン 100mg、次亜リン酸ナトリウム水溶液 1.6g の水(1.5mL)溶液を加え、4 時間加熱還流した。次亜リン酸ナトリウム水溶液 3.2g の水(3mL)溶液を追加し、さらに 19 時間加熱還流した。反応溶液をセライトで濾過し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、インドール-3-酢酸エチル(**186**) (388mg, 85%)を得た。

アルゴン雰囲気下、トランス-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン 28mg、ヨウ化銅 9mg、インドール-3-酢酸エチル(**186**)237mg、リン酸三カリウム・n 水和物 543mg、2,6-ジクロロピラジン(**187**)145mg をトルエン 1.0mL に懸濁させ、110°C で 24 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲル(酢酸エチル)で濾過後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-[1-(6-クロロピラジン-2-イル)インドール-3-イル]アセテート(112mg, 36%)を得た。

MS(ESI) : 316(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δ:1.29(3H,t,J=7.1),3.81(2H,s),4.20(2H,q,J=7.1),7.30(1H,t,J=7.6),7.39(1H,t,J=7.8),7.63(1H,d,J=7.8),7.76(1H,s),8.33(1H,d,J=8.3),8.38(1H,s),8.78(1H,s)

エチル 2-[1-(6-インドリルピラジン-2-イル)インドール-3-イル]アセテート **194**

アルゴン雰囲気下、トランス-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン 9mg、ヨウ化銅 3mg、インドール 67mg、リン酸三カリウム・n 水和物 177mg、エチル 2-[1-(6-クロロピラジン-2-イル)インドール-3-イル]アセテート(**189**)100mg をトルエン 1.5mL に懸濁させ、110°C で 24 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲル(酢酸エチル)で濾過後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-[1-(6-インドリルピラジン-2-イル)インドール-3-イル]アセテート(52mg, 41%)を得た。

MS(ESI) : 397(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δ:1.30(3H,t,J=7.3),3.86(2H,s),4.23(2H,q,J=7.3),6.84(1H,d,J=

3.7), 7.25-7.36(4H, m), 7.70(2H, t, J=7.8), 7.83(2H, d, J=6.1), 8.33(1H, d, J=8.3), 8.37(1H, d, J=8.3), 8.71(2H, d, J=2.4)

2-[1-(6-インドリルピラジン-2-イル)インドール-3-イル]酢酸 **200**

エチル 2-[1-(6-インドリルピラジン-2-イル)インドール-3-イル]アセテート (194) 48mg をメタノール 2mL に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 0.5mL を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮し、2-[1-(6-インドリルピラジン-2-イル)インドール-3-イル]酢酸(29mg, 66%)を得た。

MS(ESI) : 369(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ: 3.80(2H, s), 6.90(2H, d, J=3.4), 7.21-7.32(4H, m), 7.66(1H, d, J=7.1), 7.71(1H, d, J=6.8), 8.16(1H, s), 8.23(1H, d, J=3.4), 8.39(1H, t, J=6.8), 8.96(1H, s), 8.99(1H, s)

エチル 2-[1-(6-ピロリルピラジン-2-イル)インドール-3-イル]アセテート **195**

アルゴン雰囲気下、トランス-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン 9mg、ヨウ化銅 6mg、ピロール 170mg、リン酸三カリウム・n 水和物 177mg、エチル 2-[1-(6-クロロピラジン-2-イル)インドール-3-イル]アセテート(189) 100mg をトルエン 0.9mL に懸濁させ、110°C で 24 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲル(酢酸エチル)で濾過後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-[1-(6-ピロリルピラジン-2-イル)インドール-3-イル]アセテート(26mg, 24%)を得た。

MS(ESI) : 347(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)δ: 1.29(3H, t, J=7.1), 3.83(2H, s), 4.21(2H, q, J=7.1), 6.46(2H, t, J=2.4), 7.30(1H, t, J=8.1), 7.39(1H, t, J=8.1), 7.60(2H, t, J=2.0), 7.66(1H, d, J=7.8), 7.78(1H, s), 8.35(1H, d, J=8.5), 8.52(1H, s), 8.64(1H, s)

2-[1-(6-ピロリルピラジン-2-イル)インドール-3-イル]酢酸 **201**

エチル 2-[1-(6-ピロリルピラジン-2-イル)インドール-3-イル]アセテート

(195)26mg をメタノール 2mL、1,4-ジオキサン 2mL に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 0.38mL を加えて、室温で 2 時間撹拌した。反応溶液に 1N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮し、2-[1-(6-ピロリルピラジン-2-イル)インドール-3-イル]酢酸(24mg, 100%)を得た。

MS(ESI) : 319(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:3.76(2H,s),6.44(2H,s),7.26(1H,t,J=7.8),7.39(1H,t,J=7.1),7.64(1H,d,J=7.8),7.82(2H,s),8.16(1H,s),8.44(1H,d,J=8.3),8.92(1H,s),8.93 (1H,s)

エチル 2-[1-(6-ヨードピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]アセテート 192

2,6-ジクロロピラジン(187)100g、p-トルエンスルホン酸 255g ヨウ化ナトリウム 805g をスルホラン 1.8L に溶解させ、15-クラウン-5 を 80mL 加え、150℃で 2 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮した。残渣に水を 3mL 加え、得られた固体を濾取し、水で洗浄、乾燥して、2,6-ジヨードピラジン(191) (76g, 35%)を得た。

アルゴン雰囲気下、トランス-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン 780mg、ヨウ化銅 260mg、エチル 2-ピロール-3-イルアセテート(186)4.2g、リン酸三カリウム・n 水和物 15.3g、2,6-ジヨードピラジン(191)10g をトルエン 30mL に懸濁させ、110℃で 24 時間撹拌した。反応混合物をシリカゲル(酢酸エチル)で濾過後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-[1-(6-ヨードピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]アセテート(5.9g, 49%)を得た。

MS(ESI) : 358(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δ:1.28(3H,t,J=7.1),3.53(2H,s),4.18(2H,q,J=7.1),6.37(1H,s),7.40-7.46(2H,m),8.34(1H,s),8.57(1H,s)

エチル 2-[1-(6-インドリルピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]アセテート 196

アルゴン雰囲気下、トランス-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン 2mg、ヨウ化銅 1mg、インドール 40mg、リン酸三カリウム・n 水和物 45mg、エチル 2-[1-(6-ヨードピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]アセテート(192)30mg をトルエ

ン 0.5mL に懸濁させ、110℃で 24 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲル(酢酸エチル)で濾過後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-[1-(6-インドリルピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]アセテート (24mg, 83%)を得た。

MS(ESI) : 347(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δ:1.30(3H,t,J=7.3),3.58(2H,s),4.20(2H,q,J=7.3),6.42(1H,brs), 6.79(1H,d,J=3.4),7.28(1H,t,J=7.1),7.37(1H,t,J=7.1),7.52(1H,brs),7.57(1H,t,J=2.4),7.68(1H,d,J=7.8),7.75(1H,d,J=3.4),8.31(1H,d,J=8.3),8.50(1H,s),8.64(1H,s)

2-[1-(6-インドリルピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]酢酸 **202**

エチル 2-[1-(6-インドリルピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]アセテート

(**196**)24mg をメタノール 1mL、1,4-ジオキサン 1mL に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 0.3mL を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮し、2-[1-(6-インドリルピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]酢酸(6mg, 27%)を得た。

MS(ESI) : 319(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:3.48(2H,s),6.37(1H,s),6.86(1H,d,J=3.4),7.24(1H,t,J=7.6),7.36(1H,t,J=8.3),7.68(1H,d,J=7.8),7.71(1H,s),7.75(1H,s),8.22(1H,d,J=3.4),8.44(1H,d,J=8.3),8.90(1H,s),8.95(1H,s)

エチル 2-[1-(6-ベンゾイミダゾリルピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]アセテート **197**

アルゴン雰囲気下、トランス-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン 10mg、ヨウ化銅 3mg、ベンゾイミダゾール 67mg、リン酸三カリウム・n 水和物 188mg、エチル 2-[1-(6-ヨードピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]アセテート(**192**)120mg をトルエン 0.8mL に懸濁させ、110℃で 24 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲル(酢酸エチル)で濾過後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-[1-(6-ベンゾイミダゾリルピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]アセテート(59mg, 51%)を得た。

MS(ESI) : 348(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δ:1.31(3H,t,J=7.1),3.59(2H,s),4.21(2H,q,J=7.1),6.44(1H,s),7.40-7.48(2H,m),7.52(1H,s),7.56(1H,t,J=2.4),7.91(1H,d,J=7.3),8.11(1H,d,J=7.3),8.63(1H,s),8.66(1H,s),8.75(1H,s)

2-[1-(6-ベンゾイミダゾリルピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]酢酸 203

エチル 2-[1-(6-ベンゾイミダゾリルピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]アセテート(**197**)59mg をメタノール 2mL、1,4-ジオキサン 2mL に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 0.75mL を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮し、2-[1-(6-ベンゾイミダゾリルピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]酢酸(38mg, 69%)を得た。

MS(ESI) : 320(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:3.44(2H,s),6.38(1H,s),7.39(1H,t,J=7.6),7.47(1H,t,J=7.1),7.72(1H,s),7.77(1H,s),7.81(1H,d,J=7.6),8.32(1H,d,J=8.3),9.03(1H,s),9.09(1H,s),9.15(1H,s)

2-{1-[6-(インドリン-1-イル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}酢酸 204

アルゴン雰囲気下、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン 39mg、ビス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) 36mg、インドリン 42mg、炭酸セシウム 228mg、エチル 2-[1-(6-ヨードピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]アセテート(**192**)125mg を 1,4-ジオキサン 1.8mL に懸濁させ、110℃で 24 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲル(酢酸エチル)で濾過後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-{1-[6-(インドリン-1-イル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}アセテート(**198**) (89mg, 73%)を得た。

これをメタノール 2mL に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 1.3mL を加えて、室温で 24 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮し、2-{1-[6-(インドリン-1-イル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}酢酸(58mg, 65%)を得た。

MS(ESI) : 321(M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ :3.26(2H,t,J=8.6),3.47(2H,s),4.18(2H,t,J=8.6),6.32(1H,d,J=1.0,1.6,2.9),6.98-6.94(1H,m),7.27(1H,dd,J=2.2,7.5,12.5),7.65-7.61(2H,m),8.12(1H,s),8.24(1H,d,J=8.2),8.43(1H,s)

エチル 2-[1-(6-(1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]アセテート

199

アルゴン雰囲気下、トランス-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン 10mg、ヨウ化銅 3mg、インダゾール 67mg、リン酸三カリウム・n 水和物 188mg、エチル 2-[1-(6-ヨードピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]アセテート(**192**)120mg をトルエン 0.8mL に懸濁させ、110°C で 24 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲル(酢酸エチル)で濾過後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-[1-(6-(1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]アセテート(42mg, 36%)を得た。

MS(ESI) : 348(M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,CDCl₃) δ :1.32(3H,t,J=7.1),3.61(2H,s),4.22(2H,q,J=7.1),6.45(1H,s),7.35(1H,t,J=7.3),7.51(1H,s),7.57-7.62(2H,m),7.81(1H,d,J=8.1),8.27(1H,s),8.51(1H,s),8.67(1H,d,J=8.1),9.18(1H,s)

2-[1-(6-(1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]酢酸 **205**

エチル 2-[1-(6-(1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]アセテート(**199**)42mg をメタノール 1mL、1,4-ジオキサン 1mL に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 0.5mL を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮し、2-[1-(6-(1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]酢酸(27mg, 70%)を得た。

MS(ESI) : 320(M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ :3.51(2H,s),6.39(1H,s),7.41(1H,t,J=7.8),7.69(1H,t,J=8.1),7.74(1H,s),7.78(1H,s),7.95(1H,d,J=7.8),8.58(1H,s),8.63(1H,d,J=8.1),8.92(1H,s),9.06(1H,s)

エチル 2-{1-[6-(3-クロロ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}アセテート **206a**

アルゴン雰囲気下、トランス-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン 16mg、ヨウ化銅 5mg、3-クロロ-1H-インダゾール 128mg、リン酸三カリウム・n 水和物 313mg、エチル 2-[1-(6-ヨードピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]アセテート (**192**)200mg をトルエン 1mL に懸濁させ、110°C で 24 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲル(酢酸エチル)で濾過後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-{1-[6-(3-クロロ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}アセテート(28mg, 13%)を得た。

MS(ESI) : 382(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δ:1.31(3H,t,J=7.3),3.61(2H,s),4.22(2H,q,J=7.3),6.44(1H,s),7.41(1H,t,J=7.8),7.48(1H,s),7.53(1H,s),7.65(1H,t,J=8.1),7.76(1H,d,J=8.1),8.51(1H,s),8.63(1H,d,J=8.5),9.09(1H,s)

2-{1-[6-(3-クロロ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}酢酸 **206**

エチル 2-{1-[6-(3-クロロ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}アセテート(**206a**)28mg をメタノール 1mL、1,4-ジオキサン 1mL に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 0.5mL を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮し、2-{1-[6-(3-クロロ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}酢酸(18mg, 67%)を得た。

MS(ESI) : 354(M+H)⁺

¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ:3.50(2H,s),6.39(1H,s),7.52(1H,t,J=7.8),7.73(1H,s),7.76-7.84(2H,m),7.87(1H,d,J=8.1),8.65(1H,d,J=8.1),8.96(1H,s),8.97(1H,s)

エチル 2-{1-[6-(3-アミノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}アセテート **207a**

アルゴン雰囲気下、トランス-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン 12mg、ヨウ化銅 3.8mg、エチル 2-[1-(6-ヨードピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]アセテ

ート(**192**)142.9mg、リン酸三カリウム・n 水和物 213.0mg、3-アミノ-1H-インダゾール 79.9mg をトルエン 0.6mL に懸濁させ、110℃で 24 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲル(酢酸エチル)で濾過後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-{1-[6-(3-アミノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}アセテート(42.9mg, 30%)を得た。

MS(ESI) : 363(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:1.21(3H,t,J=7.1Hz),3.58(2H,s),4.11(2H,q,J=7.1),6.36(1H,m),6.46(2H,brs),7.29(1H,t,J=7.6),7.59-7.74(3H,m),7.93(1H,d,J=8.1Hz),8.51(1H,d,J=8.6),8.65(1H,s),8.77(1H,s)

2-{1-[6-(3-アミノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}酢酸 **207**

エチル 2-{1-[6-(3-アミノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}アセテート(**207a**)40mg を 1,4-ジオキサン 2mL、ジメチルスルホキシド 0.5mL に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液 0.34mL、水 2mL を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮し、2-{1-[6-(3-アミノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}酢酸(31.1mg, 84%)を得た。

MS(ESI) : 335(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:3.49(2H,s),6.36(1H,m),6.46(2H,brs),7.29(1H,t,J=7.5),7.59-7.73(3H,m),7.93(1H,d,J=7.8),8.51(1H,d,J=8.5),8.65(1H,s),8.76(1H,s),12.27(1H,brs)

エチル 2-{1-[6-(6-アミノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}アセテート **208a**

アルゴン雰囲気下、トランス-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン 16mg、ヨウ化銅 5mg、6-アミノインダゾール 89mg、リン酸三カリウム・n 水和物 313mg、エチル-2-[1-(6-ヨードピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]アセテート(**192**)200mg をトルエン 1mL に懸濁させ、110℃で 24 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲル(酢酸エチル)で濾過後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-{1-[6-(6-アミノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール

ル-3-イル}アセテート(105mg, 52%)を得た。

MS(ESI) : 363(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)δ: 1.31(3H, t, J=7.1), 3.63(2H, s), 4.22(2H, q, J=7.1), 6.40(1H, brs), 6.72(1H, dd, J=2.0, 8.5), 7.49(1H, t, J=2.0), 7.54(1H, d, J=8.5), 7.67(1H, brs), 7.97(1H, brs), 8.07(1H, s), 8.45(1H, s), 9.12 (1H, s)

2-{1-[6-(6-アミノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}酢酸 208

エチル 2-{1-[6-(6-アミノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}アセテート(**208a**)50mg をメタノール 1mL、1,4-ジオキサン 1mL に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 0.5mL を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮し、2-{1-[6-(6-アミノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}酢酸(40mg, 87%)を得た。

MS(ESI) : 335(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ: 3.52(2H, s), 5.90(2H, brs), 6.37(1H, brs), 6.70(1H, d, J=8.5), 7.53(1H, d, J=8.5), 7.68(1H, s), 7.74(1H, s), 7.81(1H, t, J=2.7), 8.21(1H, s), 8.82(1H, s), 8.99(1H, s)

2-{1-[6-(6-クロロ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}酢酸 209

アルゴン雰囲気下、トランス-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン 16mg、ヨウ化銅 5mg、6-クロロインダゾール 128mg、リン酸三カリウム・n 水和物 313mg、エチル-2-[1-(6-ヨードピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]アセテート(**192**)200mg をトルエン 1mL に懸濁させ、110℃で 24 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲル(酢酸エチル)で濾過後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-{1-[6-(6-クロロ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}アセテート(98mg, 46%)を得た。これをメタノール 2mL、1,4-ジオキサン 2mL に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 1mL を加えて、60℃で 30 分攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮し、2-{1-[6-(6-クロロ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロ

ール-3-イル}酢酸(47mg, 52%)を得た。

MS(ESI) : 354(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:3.49(2H,s),6.42(1H,m),7.45(1H,dd,J=2.8,8.8),7.68(1H,s),7.71(1H,dd,J=8.8,8.8),7.99(1H,d,J=8.8),8.60(2H,s),8.95(1H,s),9.03(1H,s)

エチル 2-{1-[6-(6-シアノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}アセテート **210a**

アルゴン雰囲気下、トランス-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン 14mg、ヨウ化銅 5mg、6-シアノインダゾール 102mg、リン酸三カリウム・n 水和物 266mg、エチル 2-[1-(6-ヨードピラジン-2-イル)ピロール-3-イル]アセテート(**192**)170mg をトルエン 1mL に懸濁させ、110℃で 24 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲル(酢酸エチル)で濾過後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-{1-[6-(6-シアノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}アセテート(122mg, 69%)を得た。

MS(ESI) : 373(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δ:1.32(3H,t,J=7.1),3.62(2H,s),4.22(2H,q,J=7.1),6.49(1H,s),7.49-7.60(3H,m),7.94(1H,d,J=8.3),8.37(1H,s),8.61(1H,s),9.05(1H,s),9.19(1H,s)

2-{1-[6-(6-シアノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}酢酸 **210**

エチル 2-{1-[6-(6-シアノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}アセテート(**210a**)122mg をメタノール 2mL、1,4-ジオキサン 2mL に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 1.3mL を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、濃縮し、2-{1-[6-(6-シアノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}酢酸(79mg, 70%)を得た。

MS(ESI) : 345(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:3.49(2H,s),6.42(1H,brs),7.71-7.76(3H,m),8.16(1H,d,J=8.3),8.73(1H,s),8.92(1H,s),8.98(1H,s),9.04(1H,s)

2-{1-[6-(6-シクロペンチルアミノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}酢酸 211

アルゴン雰囲気下、エチル 2-{1-[6-(6-アミノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}アセテート(**208-2**)200mg、シクロペンタノン 116mg を DMF 1.5mL に溶解させ、酢酸 0.15mL、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 87mg を加え、70℃で 67 時間撹拌した。反応溶液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-{1-[6-(6-シクロペンチルアミノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}アセテート(195mg, 82%)を得た。これを 1,4-ジオキサン 2.5mL に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 2mL を加えて、60℃で 1 時間撹拌した。反応溶液に 1N 塩酸を加えて析出した固体を濾取し乾燥させ、2-{1-[6-(6-シクロペンチルアミノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}酢酸(171mg, 85%)を得た。

MS(ESI) : 403(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:1.57-1.64(4H,m),1.70-1.75(2H,m),2.00-2.07(2H,m),3.47(2H,s),3.85-3.91(1H,m),6.39(1H,brs),6.43(1H,d,J=5.9),6.76(1H,d,J=8.8),7.54(1H,d,J=8.5),7.64(1H,s),7.73(1H,s),7.78(1H,brs),8.23(1H,s),8.86(1H,s),9.03(1H,s)

2-(1-(6-(6-(イソプロピルアミノ)-1H-インダゾール-1-イル)ピラジン-2-イル)-1H-ピロール-3-イル)酢酸 212

アルゴン雰囲気下、エチル 2-{1-[6-(6-アミノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}アセテート(**208-2**)3.72g、アセトン 2.98g を DMF 50mL に溶解させ、酢酸 5mL、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 3.23g を加え、60℃で 7 時間撹拌した。反応溶液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-{1-[6-(6-イソプロピルアミノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}アセテート(3.08g, 61%)を得た。これを 1,4-ジオキサン 100mL に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 50mL を加えて、室温で 16 時間撹拌した。反

応溶液に 1N 塩酸を加えて析出した固体を濾取し乾燥させ、2-{1-[6-(6-イソプロピルアミノ-1H-インダゾリル)ピラジン-2-イル]ピロール-3-イル}酢酸(2.13g, 91%)を得た。

MS(ESI) : 377(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:1.27(6H,d,J=6.4),3.47(2H,s),3.65-3.73(1H,m),6.29(1H,d,J=7.2),6.40(1H,brs),6.74(1H,d,J=8.8),7.54(1H,d,J=8.5),7.65(1H,s),7.70(1H,s),7.77(1H,brs),8.22(1H,s),8.85(1H,s),9.02(1H,s)

細胞評価系CK2 阻害活性評価

CK2 反応性血清応答配列-ルシフェラーゼレポーター遺伝子を発現させた哺乳類 HEK293 細胞培養システムを用いて評価した。

抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体誘発腎炎ラットモデルにおける薬効評価

ラット (Wistar-Kyoto 系、雄性、体重 200-250 g、日本チャールス・リバー株式会社) を正常群、腎炎対照群、化合物投与群に群分けした。正常群を除くラットに、ウサギの抗糸球体基底膜 (GBM) 抗血清を 0.3 mL/kg の投与量で尾静脈内に投与して、腎炎を誘発した。化合物投与群のラットには、化合物を 15 mg/kg の投与量で、腎炎誘発翌日から 1 週間、連日 1 日 1 回ずつ腹腔内投与した。化合物を投与しない腎炎ラットには、化合物の溶媒である生理食塩液を腹腔内に投与した。腎炎誘発 1 週後に、すべてのラットを代謝ケージ内で個別飼育し、24 時間分の尿を採取した。尿量を測定した後、遠心して、その遠心上清について尿中タンパク濃度をピログロールレッド法により定量した。尿中タンパク濃度に尿量を乗ずることにより、腎炎病態の指標となる尿中タンパク排泄量を測定した。

引用文献

1. Bousquet, J.; Chanez, P.; Lacoste, J. Y.; Barneon, G.; Ghavanian, N.; Enander, I.; Venge, P.; Ahlstedt, S.; Simony Lafontaine, J.; Godard, P. N. *Engl. J. Med.* 1990, 323, 1033.
2. Review: Pease, J. E.; Horuk, R. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2009, 19, 39.
3. Naya, A.; Kobayashi, K.; Ishikawa, M.; Ohwaki, K.; Saeki, T.; Noguchi, K.; Ohtake, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 1219.
4. Batt, D, G.; Houghton, G, C.; Santella, J, B, III. ; Wacker, D, A. Welch, P, K.; Orlovsky, Y, I.; Wadman, E, A.; Trzaskos, J, M.; Davies, P.; Decicco, C, P.; Carter, P, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 787.
5. Varnes, J, G.; Gardner, D, S.; Santella, J, B, III.; Duncia, J, V.; Estrella, M.; Watson, P, S.; Clark, C, M.; Ko, S, S.; Welch, P.; Covington, M.; Stowell, N.; Wadman, E.; Davies, P.; Solomon, K.; Newton, R, C.; Trainor, G, L.; Decicco, C, P.; Wacker, D, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 1645.
6. Dhanak, D.; Christmann, L, T.; Darcy, M, G.; Jurewicz, A, J.; Keenan, R, M.; Lee, J.; Sarau, H, M.; Widdowson, K, L.; White, J, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 1441.
7. Gong, L.; Hogg, J, H.; Collier, J.; Wilhelm, R, S.; Soderberg, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 131, 3597.
8. Ting, P, C.; Lee, J, F.; Wu, J.; Umland, S, P.; Aslanian, R.; Cao, J.; Dong, Y.; Garlisi, C, G.; Gilbert, E, J.; Huang, Y.; Jakway, J.; Kelly, J.; Liu, Z.; McCombie, S.; Shah, H.; Tian, F.; Wan, Y.; Shih, N, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 1375.
9. Anderskewitz, R.; Bauer, R.; Bodenbach, G.; Gester, D.; Gramlich, B.; Morschhauser, G.; Birke, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 669.
10. Wacker, D, A.; Santella, J, B, III.; Gardner, D, S.; Varnes, J, G.; Estrella, M.; DeLucca, G, V.; Ko, S, S.; Tanabe, K.; Watson, P, S.; Welch, P, K.; Covington, M.; Stowell, N.; Wadman, E.; Davies, P.; Solomon, K.; Newton, R, C.; Trainor, G, L.; Friedman, S, M.; Decicco, C, P.; Duncia, J, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12,

1785.

11. De Lucca, G. V.; Kim, U, T.; Johnson, C.; Vargo, B, J.; Welch, P, K.; Covington, M.; Davies, P.; Solomon, K.; Newton, R, C.; Trainor, G, L.; Decicco, C, P.; Ko, S, S. *J. Med. Chem.* 2002, 45, 3794.
12. Pease, J.; Horuk, R. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 9363.
13. Sato, I.; Morihira, K.; Inami, H.; Kubota, H.; Morokata, T.; Suzuki, K.; Hamada, N.; Iura, Y.; Nitta, A.; Imaoka, T.; Takahashi, T.; Takeuchi, M.; Ohta, M.; Tsukamoto, S. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 144.
14. Sato, I.; Morihira, K.; Inami, H.; Kubota, H.; Morokata, T.; Suzuki, K.; Iura, Y.; Nitta, A.; Imaoka, T.; Takahashi, T.; Takeuchi, M.; Ohta, M.; Tsukamoto, S. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 8607.
15. Sato, I.; Morihira, K.; Inami, H.; Kubota, H.; Morokata, T.; Suzuki, K.; Ohno, K.; Iura, Y.; Nitta, A.; Imaoka, T.; Takahashi, T.; Takeuchi, M.; Ohta, M.; Tsukamoto, S. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 5989.
16. Takahashi, T.; Imaoka, T.; Tanida, K.; Mori, N.; Kaneko, M.; Torii, Y.; World Patent Appl. WO 0034278.
17. Takahashi, T.; Imaoka, T.; Tomioka, H.; Hatakeyama, D.; Nitta, A.; Kaneko, M.; Takizawa, S.; Torii, Y.; Morihira, K.; Morokata, T.; World Patent Appl. WO 0226708.
18. Bird, T. G. C.; Edwards, P. N.; Crawley, G. C.; Girodeau, J. M. M.; Edwards, M. P.; Kingston, J. F. ICI Pharma., EP Patent 0351194, **1990**.
19. Bagley, J. R.; Riley, T. N. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 485.
20. Labute, P. J. *Chem. Inf. Model.* 2010, 50, 792.
21. Clark, R, D.; Caroon, J, M.; Kluge, A, F.; Repke, D, B.; Roszkowski, A, P.; Strosberg, A, M.; Baker, S.; Bitter, S, M.; Okada, M, D. *J. Med. Chem.* 1983, 26, 657.
22. Mentlein, R.; Gallwitz, B.; Schmidt, W. E. *Eur. J. Biochem.* **1993**, 214, 829.
23. (a) Drucker, D. J. *Curr. Pharm. Des.* **2001**, 7, 1399. (b) Holst, J. J.; Deacon, C. F. *Diabetologia* **2004**, 47, 357. (c) D'Alessio, D. A.; Vahl, T. P. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2004**, 286, E882. (d) Knudsen, L. B. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4128.
24. (a) Ahren, B.; Holst, J. J.; Martensson, H.; Balkan, B. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 404,

- 239; (b) Deacon, C. F.; Hughes, T. E.; Joist, J. J. *Diabetes* **1998**, *47*, 764; (c) Pospisilik, J. A.; Stafford, S. G.; Demuth, H.-U.; Brownsey, R.; Parkhouse, W.; Finegood, D. T.; McIntosh, D. H.; Pederson, R. A. *Diabetes* **2002**, *51*, 943.
25. (a) Holst, J. J.; Deacon, C. F. *Diabetes* **1998**, *47*, 1663. (b) Drucker, J. D. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2003**, *12*, 87. (c) Deacon, C. F.; Ahrén, B.; Holst, J. J. *Expert Opin. Inv. Drugs* **2004**, *13*, 1091. (d) Green, B. D.; Flatt, P. R.; Bailey, C. J. *Expert Opin. Emerging Drugs* **2006**, *11*, 525.
26. Comprehensive reviews: (a) Augustyns, K.; Bal, G.; Thonus, G.; Belyaev, A.; Zhang, X. M.; Bollaert, W.; Lambeir, A. M.; Durinx, C.; Goossens, F.; Haemers, A. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 311. (b) Augustyns, K.; Van der Veken, P.; Senten, K.; Haemers, A. *Expert Opin. Ther. Patents* **2003**, *13*, 499. (c) Webber, A. E. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4135. (d) Augustyns, A.; Van der Veken, P.; Haemers, A. *Expert Opin. Ther. Patents* **2005**, *15*, 1387.
27. (a) Kim, D.; Wang, L.; Beconi, M.; Eiermann, G. J.; Fischer, M. H.; He, H.; Hickey, G. J.; Kowalchick, J. E.; Leiting, B.; Lyons, K.; Marsilio, F.; McCann, M. E.; Patel, R. A.; Petrov, A.; Scapin, G.; Patel, S. B.; Roy, R. S.; Wu, J. K.; Wyvratt, M. J.; Zhang, B. B.; Zhu, L.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 141. (b) Deacon, C. F. *Curr. Opin. Inv. Drugs* **2005**, *6*, 419.
28. (a) Villhauer, E. B.; Brinkman, J. A.; Naderi, G. B.; Burkey, B. F.; Dunning, B. E.; Prasad, K.; Mangold, B. L.; Russell, M. E.; Hughes, T. E. *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 2774. (b) Ahrén, B. *Expert Opin. Inv. Drugs*, **2006**, *15*, 431.
29. (a) Augeri, D. J.; Robl, J. A.; Betebenner, D. A.; Magnin, D. R.; Khanna, A.; Robertson, J. G.; Wang, A.; Simpkins, L. M.; Taunk, P.; Huang, Q.; Han, S. -P.; Abboa-Offei, B.; Cap, M.; Xin, L.; Tao, L.; Tozzo, E.; Welzel, G. E.; Egan, D. M.; Marcinkeviciene, J.; Chang, S. Y.; Biller, S. A.; Kirby, M. S.; Parker, R. A.; Hamann, L. G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5025. (b) Simpkins, L. M.; Bolton, S.; Pi, Z.; Sutton, J. C.; Kwon, C.; Zhao, G.; Magnin, D. R.; Augeri, D. J.; Gungor, T.; Rotella, D. P.; Sun, Z.; Liu, Y.; Slusarchyk, W. S.; Marcinkeviciene, J.; Robertson, J. G.; Wang, A.; Robl, J. A.; Atwal, K. S.; Zahler, R. L.; Parker, R. A.; Kirby, M. S.; Hamann, L. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6476.
30. Feng, J.; Zhang, Z.; Wallance, M. B.; Stafford, J. A.; Kaldor, S. W.; Kassel, D. B.; Navre, M.; Shi, L.; Skene, R. J.; Asakawa, T.; Takeuchi, K.; Xu, R.; Webb, D. R.;

- Gwaltney, S. L. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2297.
31. Taskinen, M. R.; Rosenstock, J.; Tamminen, I.; Kubiak, R.; Patel, S.; Dugi, K. A. *Diabetes Obes. Metab.* **2011**, *13*, 65.
 32. Yoshida, T.; Akahoshi, F.; Sakashita, H.; Kitajima, H.; Nakamura, M.; Sonda, S.; Takeuchi, M.; Tanaka, Y.; Ueda, N.; Sekiguchi, S.; Ishige, T.; Shima, K.; Nabeno, M.; Abe, Y.; Anabuki, J.; Soejima, A.; Yoshida, K.; Takashima, Y.; Ishii, S.; Kiuchi, S.; Fukuda, S.; Tsutsumiuchi, R.; Kosaka, K.; Murozono, T.; Nakamaru, Y.; Utsumi, H.; Masutomi, N.; Kishida, H.; Miyaguchi, I.; Hayashi, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5705.
 33. Lee, G. T.; Kucerovy, A.; Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4009.
 34. (a) Nitta, M.; Kobayashi, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1985**, 1401. (b) Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A.; Guarna, A.; De Sarlo, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3351. (c) Miyabe, H.; Ushiro, C.; Ueda, M.; Yamakawa, K.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 176.
 35. (a) Cogan, D. A.; Liu, G.; Ellman, J. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883. (b) Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 268. (c) Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278. (d) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984.
 36. Caldwell, J. J.; Collins, I. *Synlett* **2006**, 2565.
 37. Guertin, K. R.; Kende, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5369.
 38. (a) Haddock, E.; Kirby, P.; Johnson, A. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 3994. (b) Blank, B.; DiTullio, N. W.; Owings, F. F.; Deviney, L.; Miao, C. K.; Saunders, H. L. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 572. (c) Patil, D. G.; Chedekel, M. R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 997. (d) Echevarría, A.; Elguero, J.; Yranoz, G. I.; Diez-Barra, E.; de la Hoz, A.; Moreno, A.; García-Martín, M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1993**, 2229.
 39. (a) Allen, C. F. H.; Van Allan, J. *Org. Synth.* **1942**, *22*, 16. (b) Patil, D. G.; Chedekel, M. R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 997.
 40. Xu, J.; Ok, H. O.; Gonzalez, E. J.; Colwell, L. F., Jr.; Habulihaz, B.; He, H.; Leiting, B.; Lyons, K. A.; Marsilio, F.; Patel, R. A.; Wu, J. K.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E.; Parmee, E. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4759.

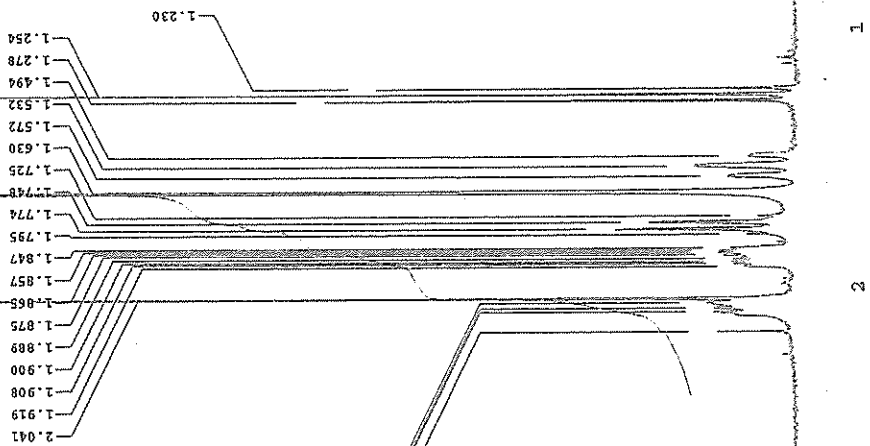
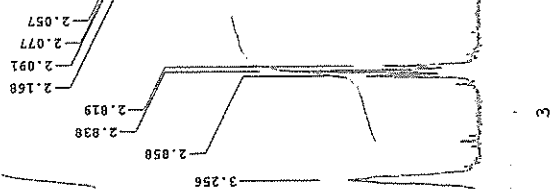
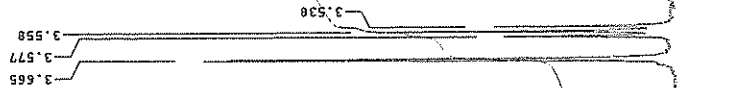
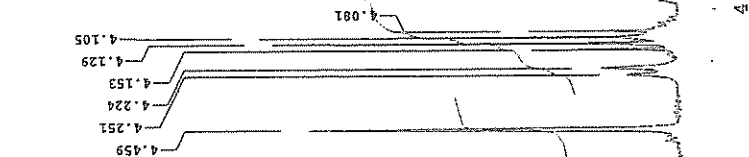
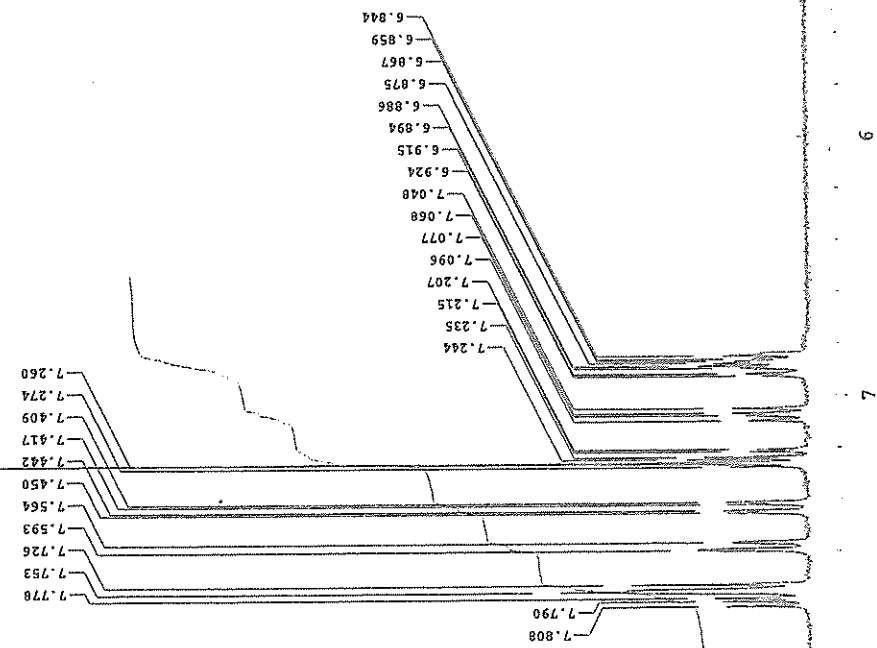
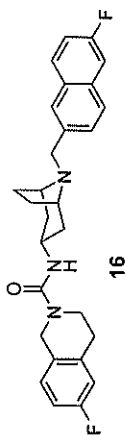
41. Di, L.; Kerns, E. H.; Li, S. Q.; Petusky, S. L. *Int. J. Pharm.* **2006**, *317*, 54.
42. Augustyns, K.; Veken, P. V.; Senten, K.; Haemers, A. *Curr. Med. Chem.* 2005, *12*, 971.
43. (a) Lankas, G. R.; Leiting, B.; Roy, R. S.; Eiermann, G. J.; Beconi, M. G.; Biftu, T.; Chan, C.-C.; Edmondson, S.; Feeney, W.P.; He, H.; Ippolito, D. E.; Kim, D.; Lyons, K. A.; Ok, H. O.; Patel, R. A.; Petrov, A. N.; Pryor, K. A.; Qian, X.; Reigle, L.; Woods, A.; Wu, J. K.; Zaller, D.; Zhang, X.; Zhu, L.; Weber, A. E.; Thornberry, N. *A. Diabetes* 2005, *54*, 2988. (b) Burkey, B. F.; Hoffmann, P. K.; Hassiepen, U.; Trappe, J.; Juedes, M.; Foley, J. E. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008, *10*, 1057. (c) Connolly, B. A.; Sanford, D. G.; Chiluwal, A. K.; Healey, S. E.; Peters, D. E.; Dimare, M. T.; Wu, W.; Liu, Y.; Maw, H.; Zhou, Y.; Li, Y.; Jin, Z.; Sudmeier, J. L.; Lai, J. H.; Bachovchin, W. W. *J. Med. Chem.* 2008, *51*, 6005.
44. Jirgensons, A.; Kauss, V.; Kalvinsh, I.; Gold, M. R. *Synthesis* 2000, *12*, 1709.
45. (a) Dondoni, A.; Mastellari, A. R.; Medici, A.; Negrini, E.; Pedrini, P. *Synthesis* 1986, 7579. (b) Elguero, J.; Jaramillo, C.; Pardo, C. *Synthesis* 1997, 563.
46. Antilla, J. C.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11684
47. (a) Cadogan, J. I. G.; Molina, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1973, 541. (b) Doyle, M. P.; Dellavia, Jr. J. F.; Siegfried, B.; Bishop, S. W. *J. Org. Chem.* 1977, *42*, 3494. (c) Blank, B.; DiTullio, N. W.; Owings, F. F.; Deviney, L.; Miao, C. K.; Saunders, H. L. *J. Med. Chem.* 1977, *20*, 572. (d) Haddock, E.; Kirby, P.; Johnson, A. W. *J. Chem. Soc., C* 1971, 3994.
48. (a) Naito, I.; Nakagawa, S.; Takahashi, K. *Chem. Pharm. Bull.* 1968, *16*, 148. (b) Patil, D. G.; Chedekel, M. R. *J. Org. Chem.* 1984, *49*, 997. (c) Duclos, Jr. R. I.; Tung, T. S.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* 1984, *49*, 5243.
49. Hiremath, U. S.; Yelamaggad, C. V.; Badami, B. V.; Puranik, G. S. *J. Chem. Res. Synop.* 1994, *12*, 502.
50. Meggio, F.; Pinna, L. A. *FASEB J.* 2003, *17*, 349.
51. Litchfield, D. W. *Biochem. J.* 2003, *369*, 1.
52. Pinna, L. A. *J. Cell Sci.* 2002, *115*, 3873.
53. Ahmed, K.; Gerber, D. A.; Cochet, C. *Trends Cell biol.* 2002, *12*, 226.
54. Landesman-Bollag, E.; Song, D. H.; Romieu-Mourez, R.; Sussman, D. J.; Cardiff, R. D.; Sonenshein, G. E.; Seldin, D. C. *Mol. Cell. biol.* 2001, *227*, 153.

55. Pagano, M. A.; Cesaro, L.; Meggio, F.; Pinna, L. A. *Biochem. Soc. Trans.* 2006, 34, 1303.
56. Landesman-Bollag, E.; Romieu-Mourez, R.; Song, D. H.; Sonenshein, G. E.; Cardiff, R. D.; Seldin, D. C. *Oncogene* 2001, 20, 3247.
57. Stalter, G.; Siemer, S.; Becht, E.; Ziegler, M.; Remberger, K.; Issinger, O. G. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994, 202, 141.
58. O-charoenrat, P.; Rusch, V.; Talbot, S. G.; Sarkaria, I.; Viale, A.; Socci, N.; Ngai, I.; Rao, P.; Singh, B. *Clin. Cancer Res.* 2004, 10, 5792.
59. Laramas, M.; Pasquier, D.; Filhol, O.; Ringeisen, F.; Descotes, J. L.; Cochet, C. *Eur. J. Cancer.* 2007, 43, 928.
60. Singh, N. N.; Ramji, D. P. *J. Mol. Med.* 2008, 17, 887.
61. Li, X.; Shi, X.; Liang, D. Y.; Clark, J. D. *Pain.* 2005, 115, 182.
62. Haneda, E.; Furuya, T.; Asai, S.; Morikawa, Y.; Ohtsuki, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 275, 434.
63. Yamada, M.; Katsuma, S.; Adachi, T.; Hirasawa, A.; Shiojima, S.; Kadowaki, T.; Okuno, Y.; Koshimizu, T.; Fujii, S.; Sekiya, Y.; Miyamoto, Y.; Tamura, M.; Yumura, W.; Nihei, H.; Kobayashi, M.; Tsujimoto, G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005, 102, 7736.
64. Yim, H. L.; Lee Y. H.; Lee, C. H.; Lee, S. K. *Planta Med.* 1995, 65, 9.
65. Pagano, M. A.; Andrzejewska, M.; Ruzzene, M.; Sarno, S.; Cesaro, L.; Bain, J.; Elliott, M.; Meggio, F.; Kazimierczuk, Z.; Pinna, L. A. *J. Med. Chem.* 2004, 47, 6239.
66. Vangrevelinghe, E.; Zimmermann, K.; Schoepfer, J.; Portmann, R.; Fabbro, D.; Furet, P. J. *Med. Chem.* 2003, 46, 2656.
67. Pierre, F.; Chua, P. C.; O'Brien, S. E.; Siddiqui-Jain, A.; Bourbon, P.; Haddach, M.; Michaux, J.; Nagasawa, J.; Schwaebe, M. K.; Stefan, E.; Vialettes, A.; Whitten, J. P.; Chen, T. K.; Darjania, L.; Stansfield, R.; Anderes, K.; Bliesath, J.; Drygin, D.; Ho, C.; Omori, M.; Proffitt, C.; Streiner, N.; Trent, K.; Rice, W. G.; Ryckman, D. M. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 635.
68. Takahashi, T.; Fuchi, N.; Yamada, M.; Nitta, A. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP2006045119.*
69. Suzuki, Y.; Cluzeau, J.; Hara, T.; Hirasawa, A.; Tsujimoto, G.; Oishi, S.; Ohno, H.;

- Fujii, N. Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2008, 341, 554.
70. Demopoulos, V. L. Synth. Commun. 1989, 19, 2585.
71. Turck, A.; Ple, N.; Dognon, D.; Harmoy, C.; Queguiner, G. J. Heterocyclic Chem. 1994, 31, 1449.
72. Kinoshita, T.; Sekiguchi, Y.; Fukada, H.; Nakaniwa, T.; Tada, T.; Nakamura, S.; Kitaura, K.; Ohno, H.; Suzuki, Y.; Hirasawa, A.; Nakanishi, I.; Tsujimoto, G. Mol. Cell. Biochem. 2011, 356, 97.

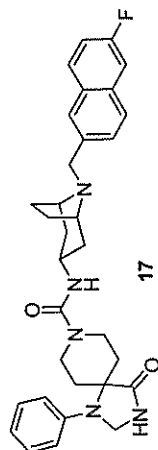
STANDARD 1H OBSERVE

Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 GEMINI-300 "varian"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.665 sec
 Pulse 45.2 degrees
 Acq. time 3.335 sec
 Width 4500.5 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 299.9520519 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 2 minutes



0.004

-0.007



STANDARD 1H OBSERVE

Solvent: CDCl3
Ambient temperature
GEMINI-300 "varian"

PULSE SEQUENCE
Relax. delay 1.665 sec
Pulse 45.2 degrees
Acq. time 3.335 sec
Width 4500.5 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 299.9510519 MHz
DATA PROCESSING
Ft size 32768
Total time 2 minutes
Date

-0.005
-0.007

7.783
7.765
7.730
7.604
7.573
7.454
7.435
7.420
7.413
7.276
7.261
7.258

7.247
7.236
7.218
7.209
6.862
6.838
6.813
6.719
6.692

7.813
7.794

5.300
5.297

4.705

3.693
3.662
3.651
3.618
3.609
3.576
3.567
3.298

4.403
4.377
4.153
4.130
4.106
3.854
3.809

2.600
2.583
2.556
2.540
2.514
2.496
2.121
2.104
2.086

2.043
1.941
1.934
1.891
1.816

1.792
1.729
1.683
1.624
1.582
1.538
1.281
1.278
1.257
1.254
1.230

W06

1

2

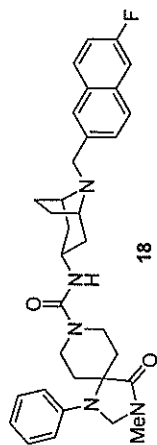
3

4

5

6

7



STANDARD 1H OBSERVE

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

GEMINI-300 "varian"

PULS SEQUENCE

Relax. delay 1.665 sec

Pulse 45.2 degrees

Acq. time 3.335 sec

Width 4500.5 Hz

32 repetitions

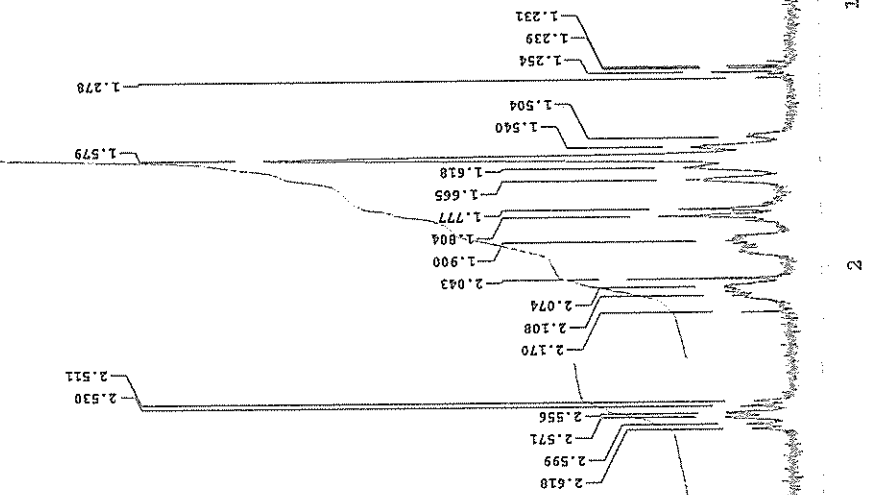
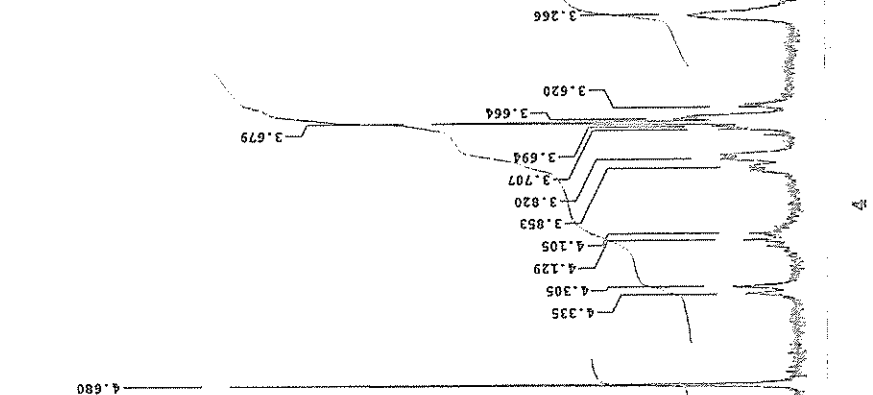
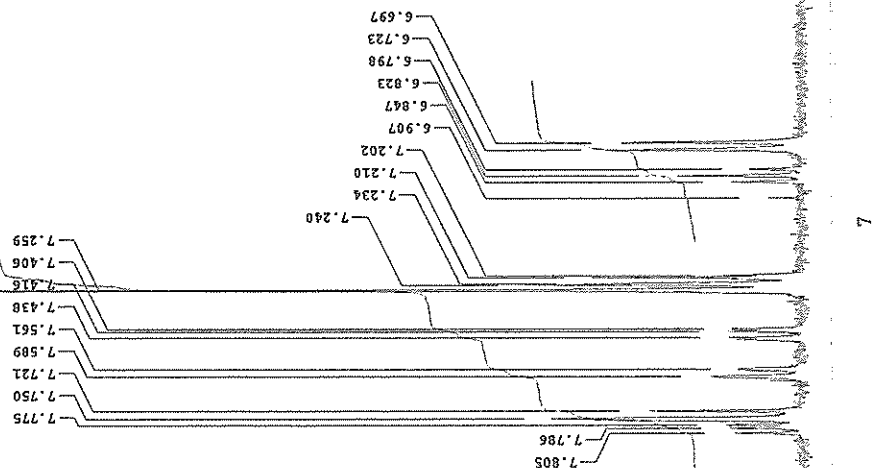
OBSERVE H1, 299.9520519 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

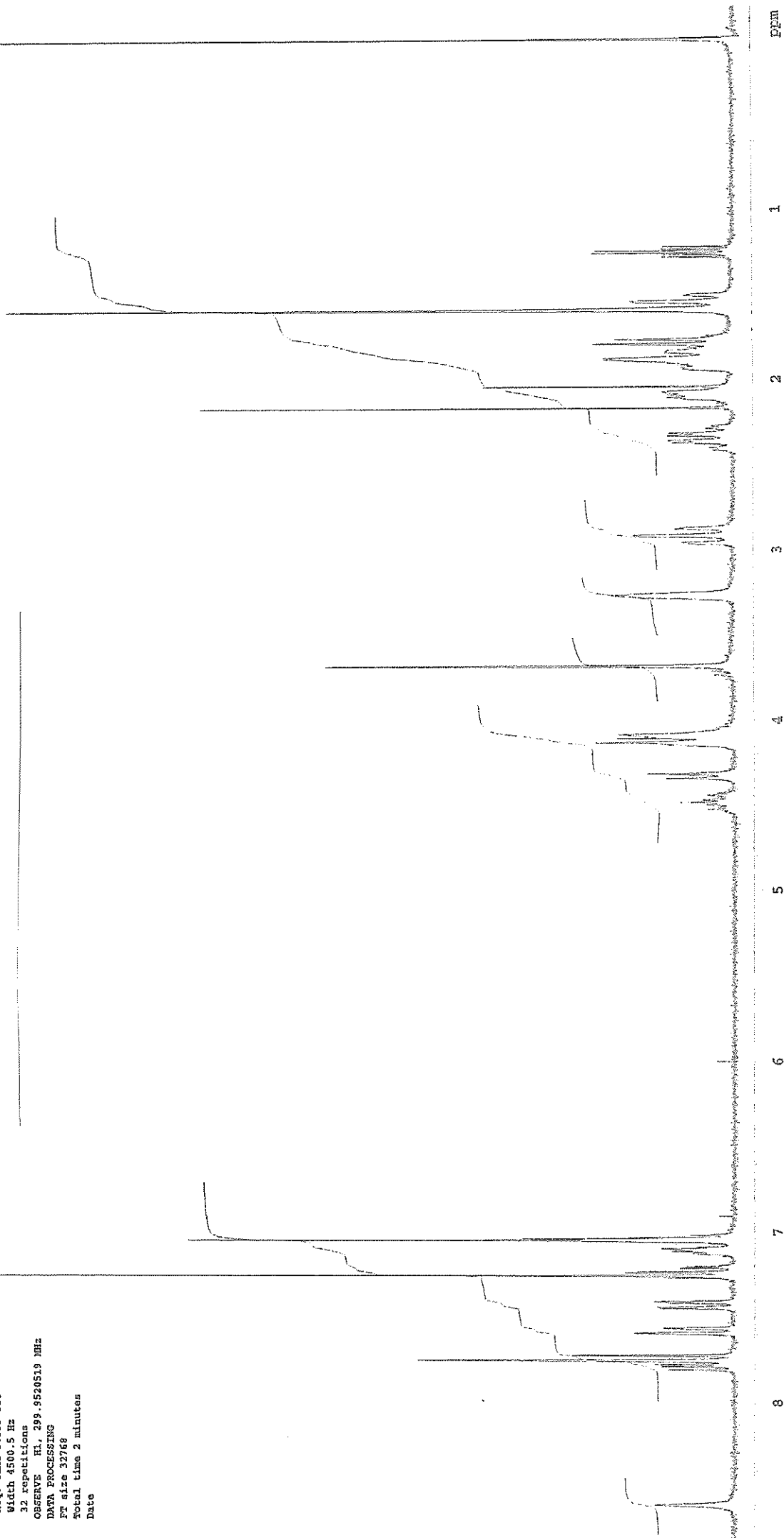
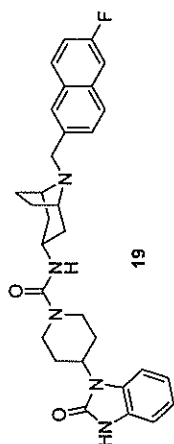
Total time 2 minutes

Date



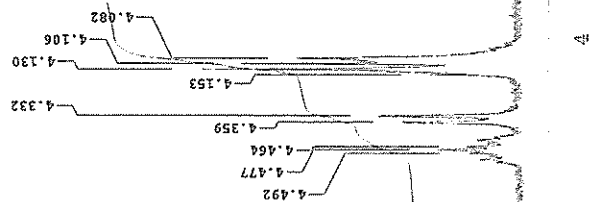
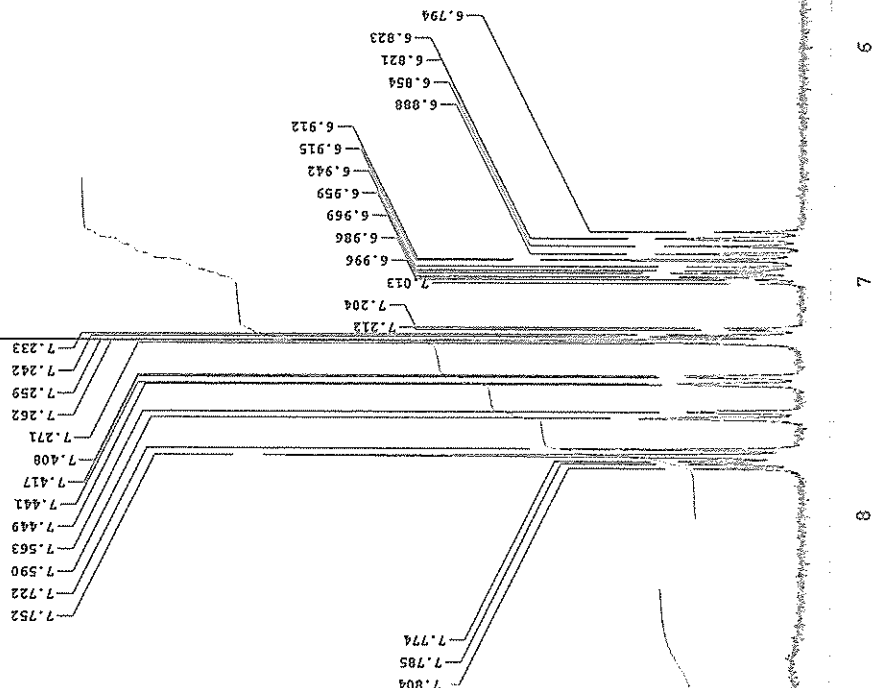
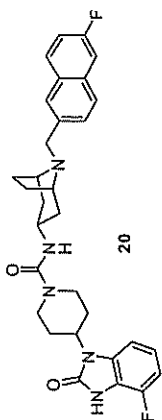
STANDARD 1H OBSERVE

Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 GEMINI-300 "varian"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.665 sec
 Pulse 45.2 degrees
 Acq. time 3.335 sec
 Width 4500.5 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 299.9520519 MHz
 DATA PROCESSING
 F1 size 32768
 Total time 2 minutes
 Date

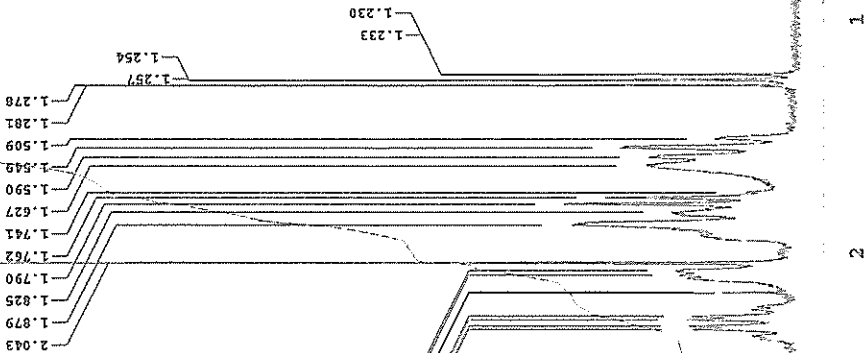
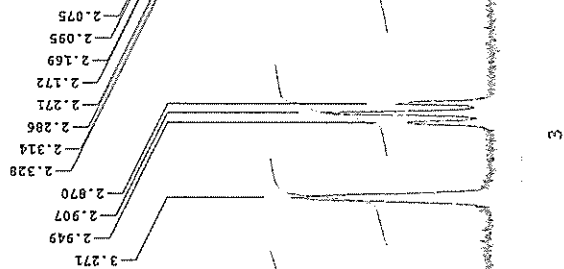


STANDARD 1H OBSERVE

Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 GEMINI-300 "varian"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.665 sec
 Pulse 45.2 degrees
 Acq. time 3.335 sec
 Width 4500.5 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 299.9520519 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 2 minutes
 Date



3.681



0.004

0.005
0.007

DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 7992.01 Hz

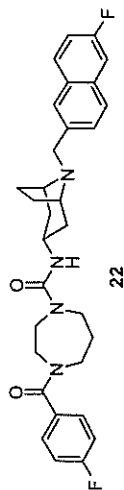
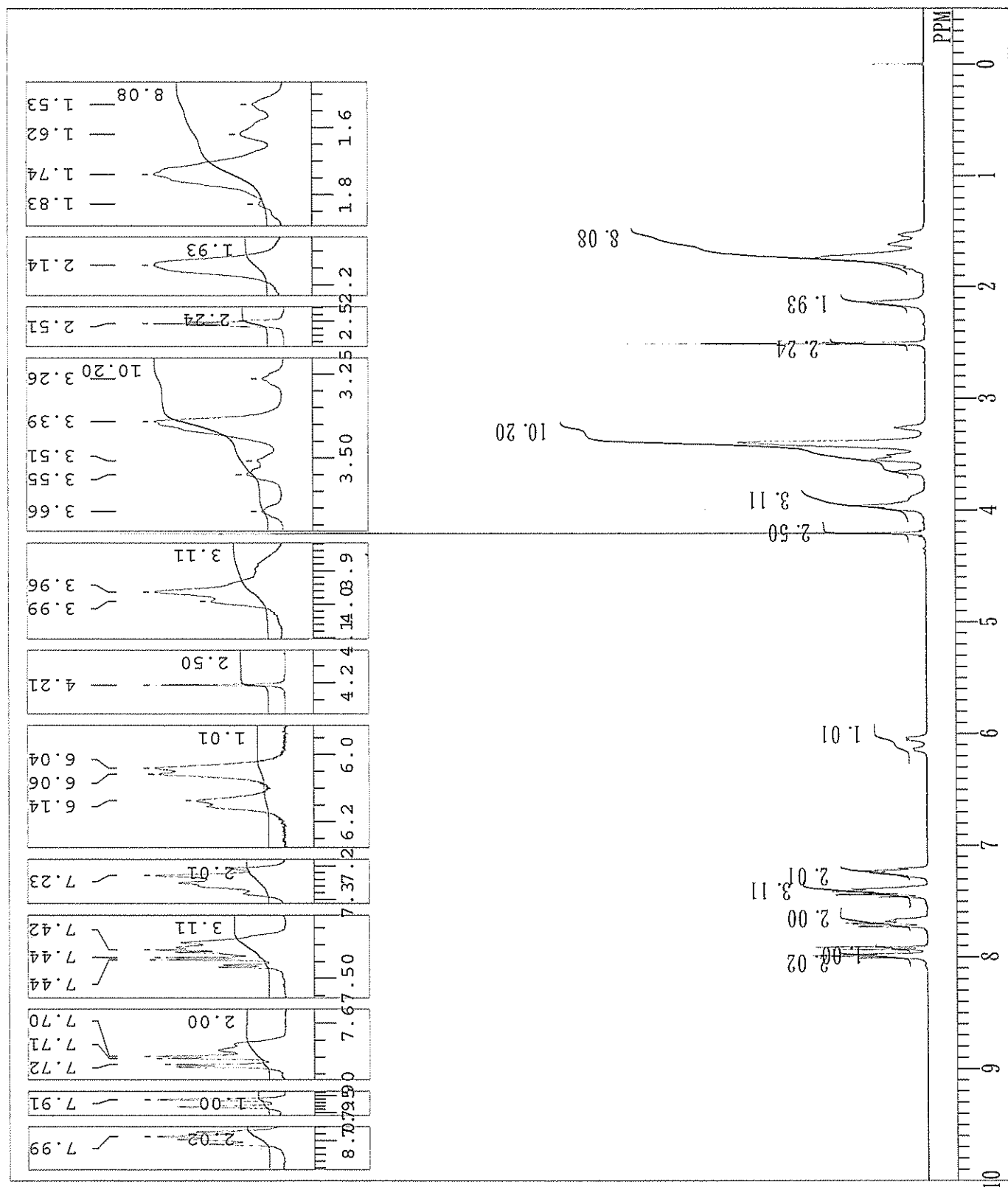
8

4.1001 sec
 2.9000 sec
 6.00 usec

1H

DMSO

0.00 ppm
 0.12 Hz
 14



STANDARD IN OBSERVE

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

GMINI-500 "varian"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.665 sec

Pulse 45.2 degrees

Acq. time 3.335 sec

Width 4500.5 Hz

32 repetitions

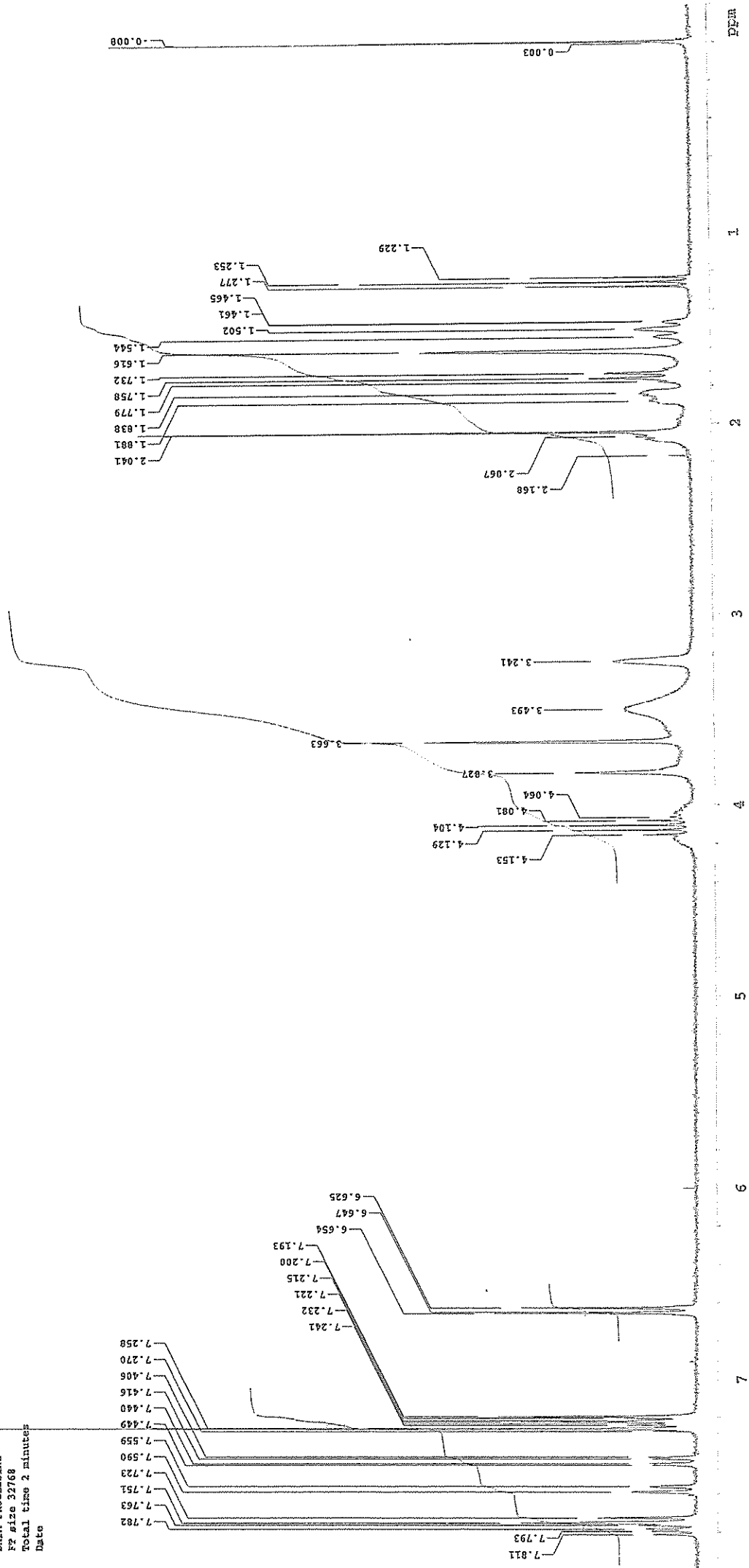
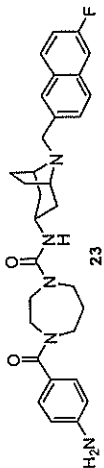
OBSERVE H1, 299.9520519 MHz

DATA PROCESSING

Fz size 32768

Total time 2 minutes

Date

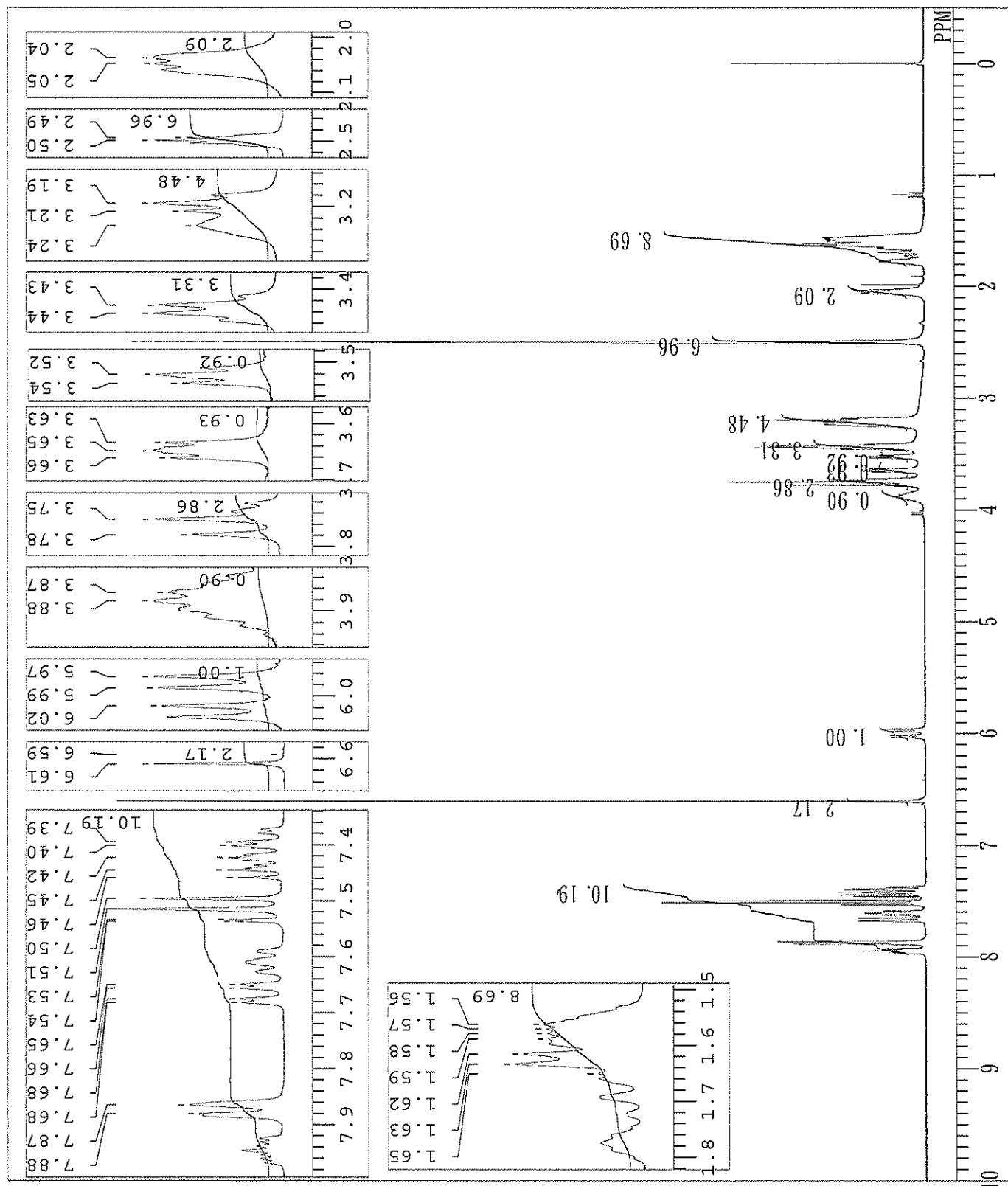
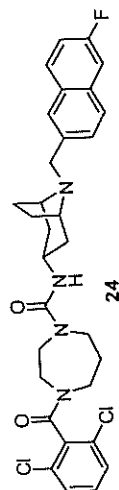


DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFREQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 7992.01 Hz
 32
 4.1001 sec
 2.9000 sec
 6.00 usec
 39.8 c
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 18

1H
DMSO

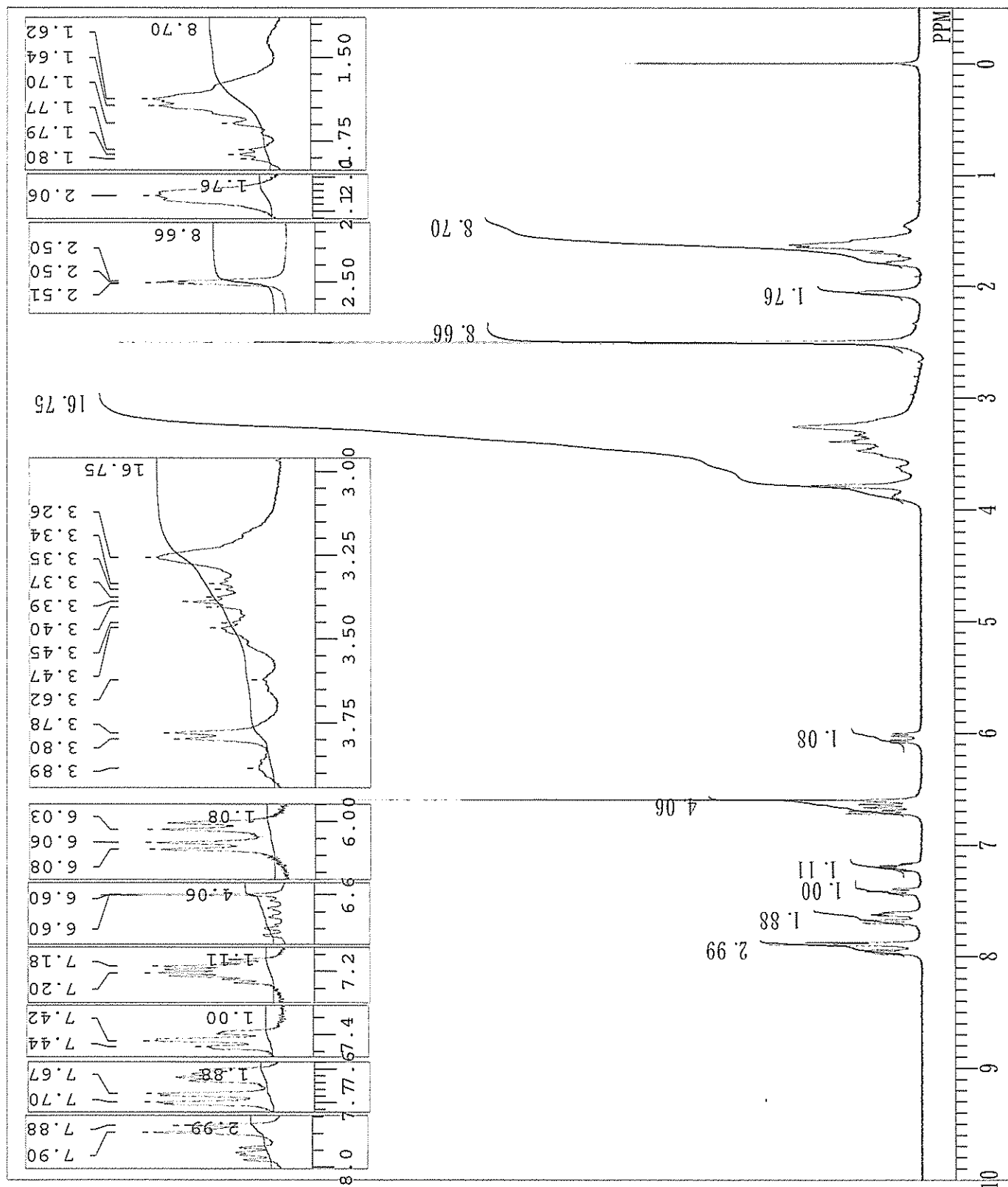
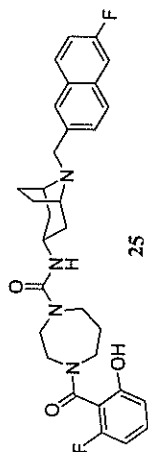


DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 7992.01 Hz
 8
 4.1001 sec
 2.9000 sec
 6.00 usec
 23.6 c
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 17

1H
DMSO



STANDARD IN OBSERVE

Solvent: CDCl₃
Ambient temperature
GEMINI-300 "varian"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.665 sec

Pulse 45.2 degrees

Acq. time 3.335 sec

Width 4500.5 Hz

32 repetitions

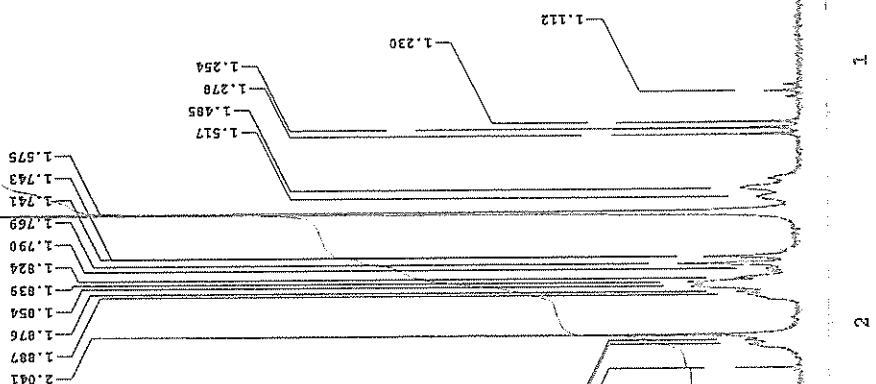
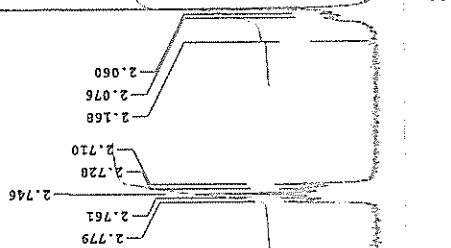
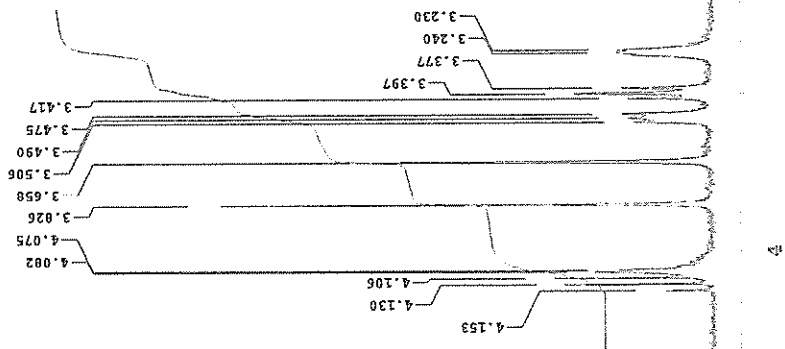
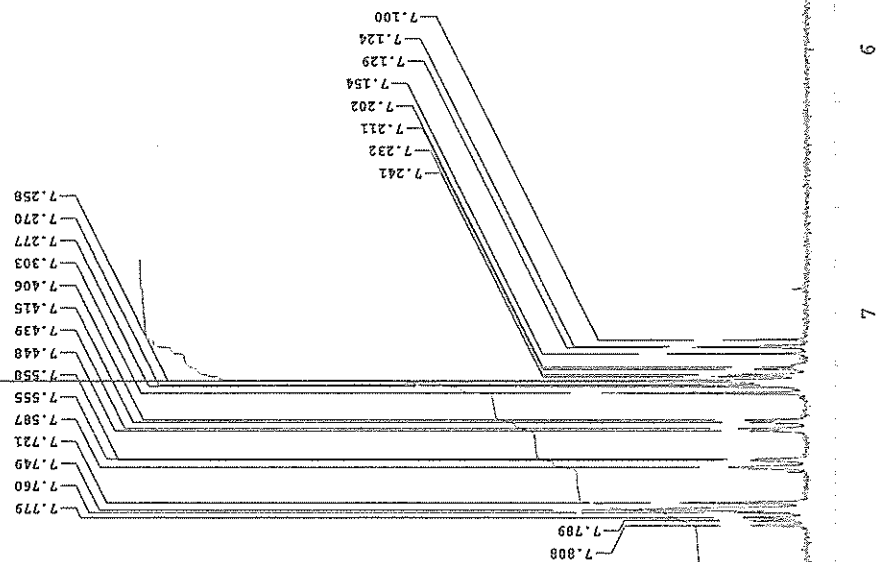
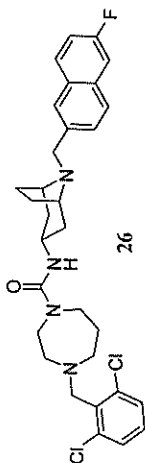
OBSERVE HL 299.9520519 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 2 minutes

Date ..

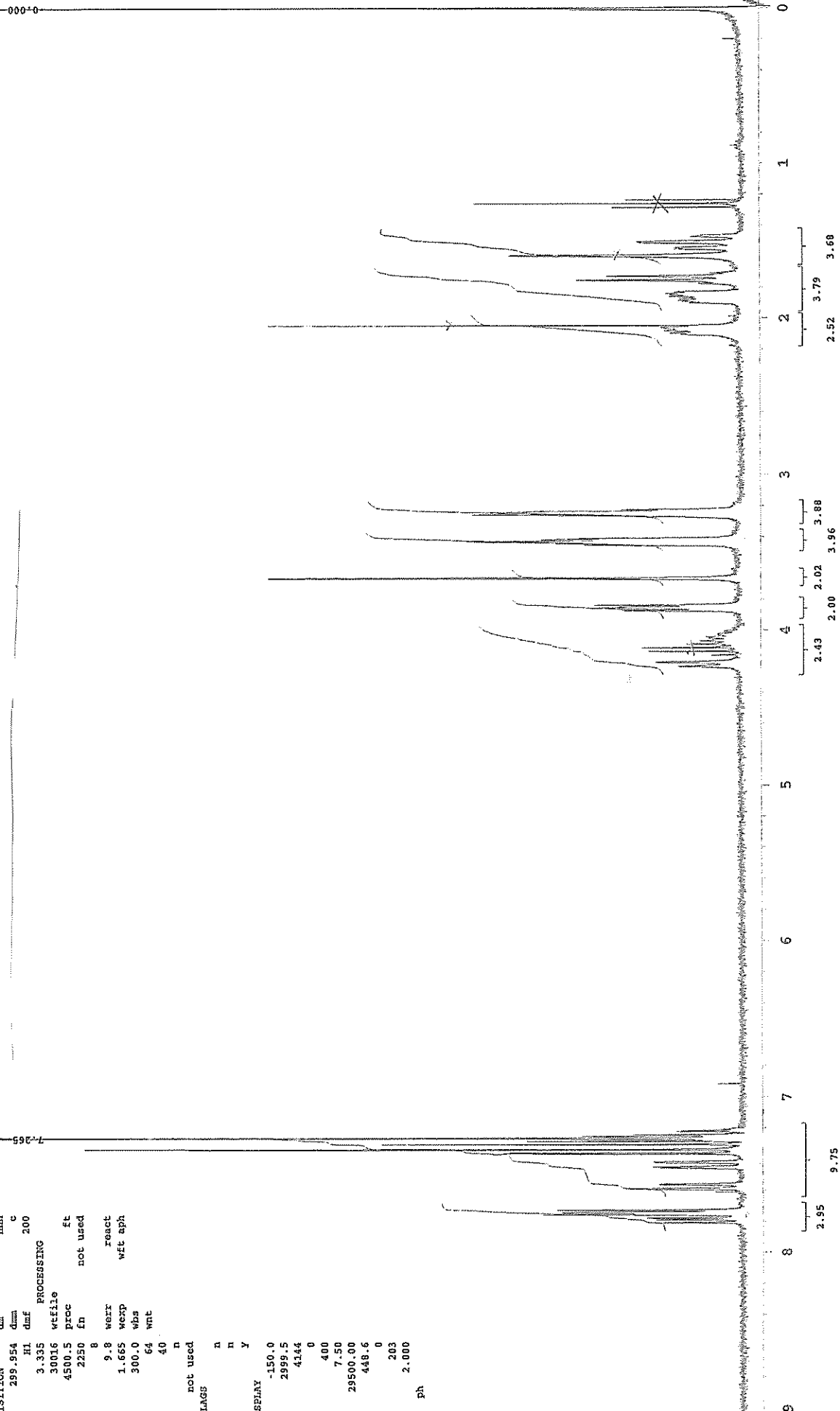
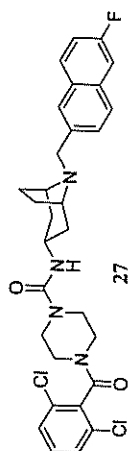


STANDARD 1H OBSERVE

AN-4-43

exp1 stdlh

SAMPLE	DEC. & VT
date	dfrq 299.954
solvent	CDCl3 dn H1
file	exp dof 0
ACQUISITION	dm mn
dfrq	299.954 dnm c
tn	H1 dmf 200
at	3.335 PROCESSING
np	30016 wfile
sw	4500.5 proc ft
fb	2250 fn not used
bs	8
pw	9.8 werr react
dl	1.665 wexp wft aph
tof	300.0 wbs
nt	64 wnt
ct	40
alock	n
gain	not used
FLAGS	
il	n
in	n
dp	y
DISPLAY	
sp	-150.0
wp	2999.5
vs	4144
sc	0
wc	400
hzmm	7.50
isr	29500.00
rfl	448.6
rfl	0
rflp	0
th	203
ins	2.000
ai	cdc ph



STANDARD IN OBSERVE

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

GEMINT-300 "Varian"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.665 sec

Pulse 45.2 degrees

Acq. time 3.335 sec

Width 4500.5 Hz

32 repetitions

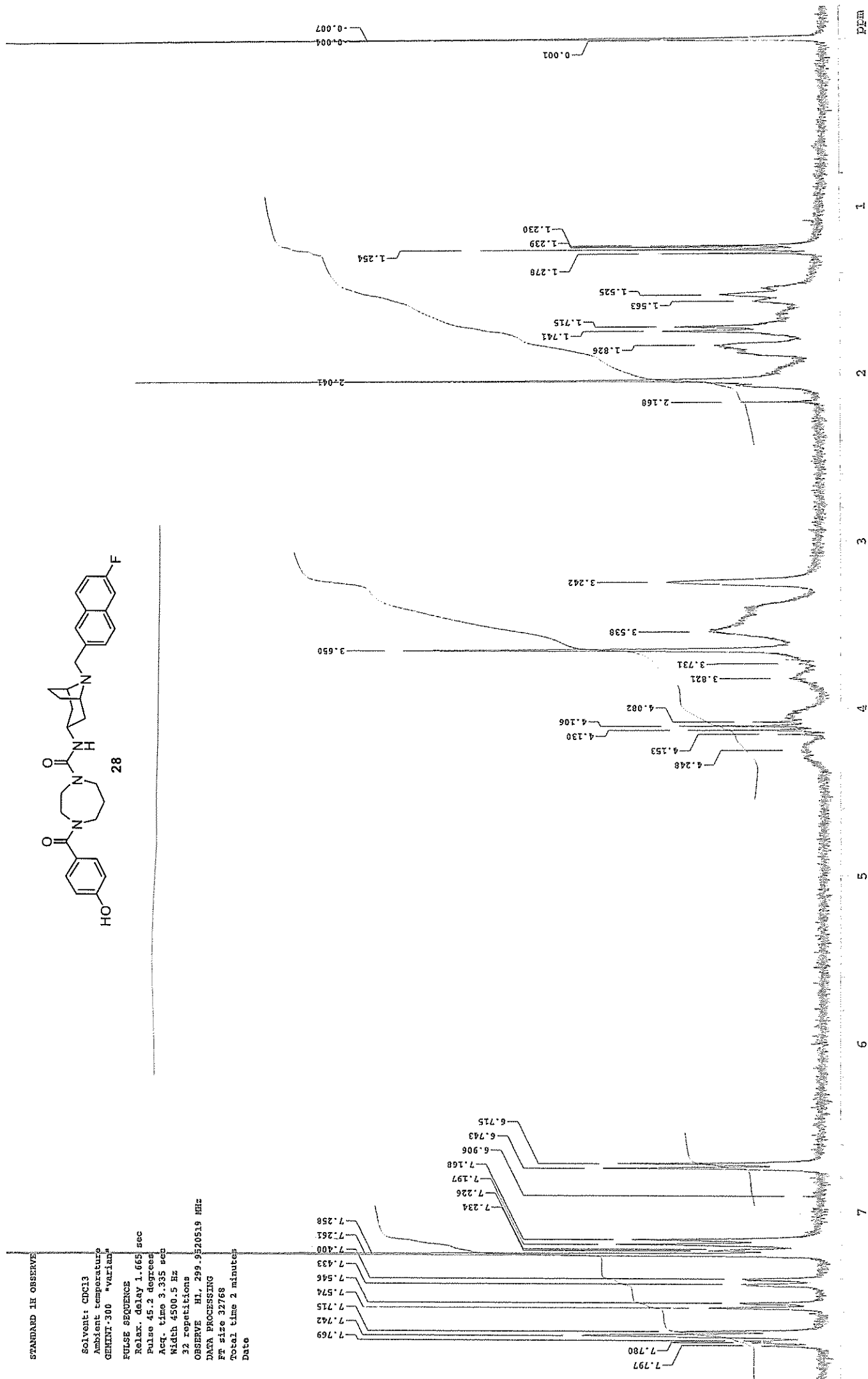
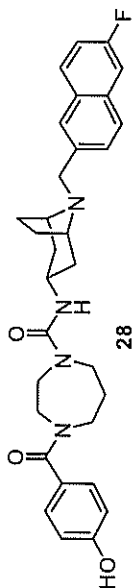
OBSERVE H1, 299.9520519 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 2 minutes

Date



STANDARD IN OBSERVE

Solvent: CDCl₃
Ambient temperature
GEMINI-300 "varian"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.665 sec

Pulse 45.2 degrees

Acq. time 3.335 sec

Width 4500.5 Hz

32 repetitions

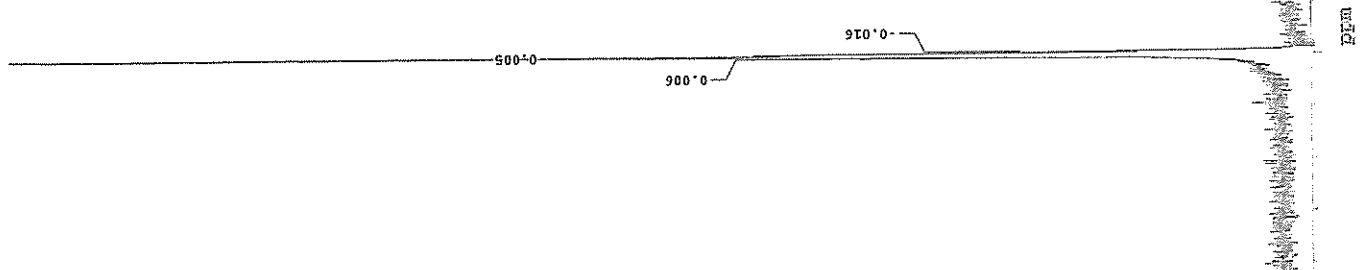
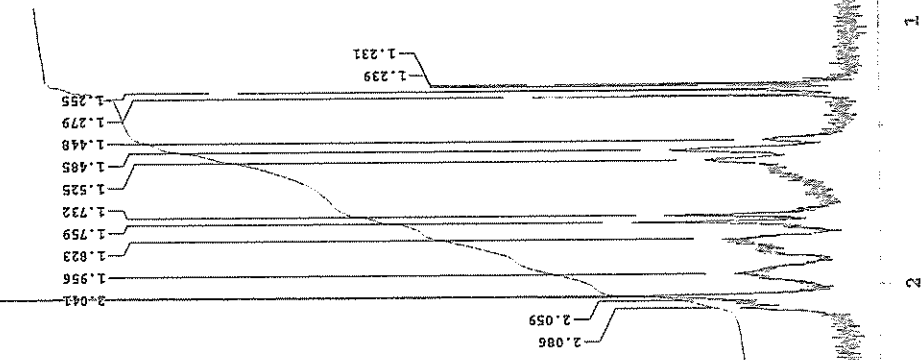
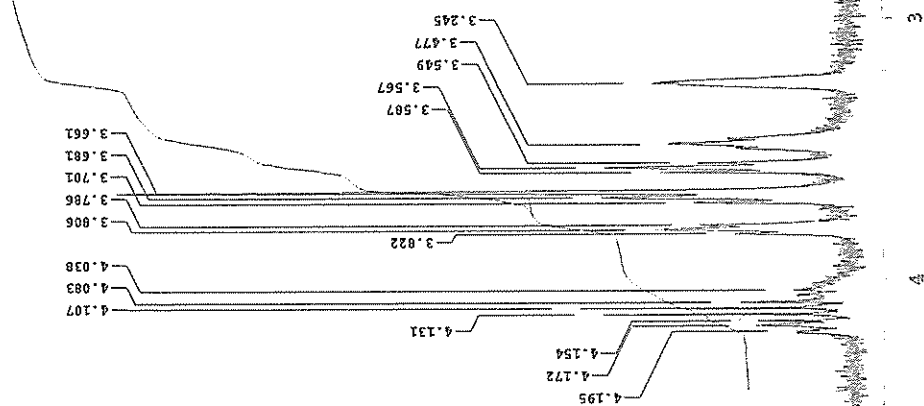
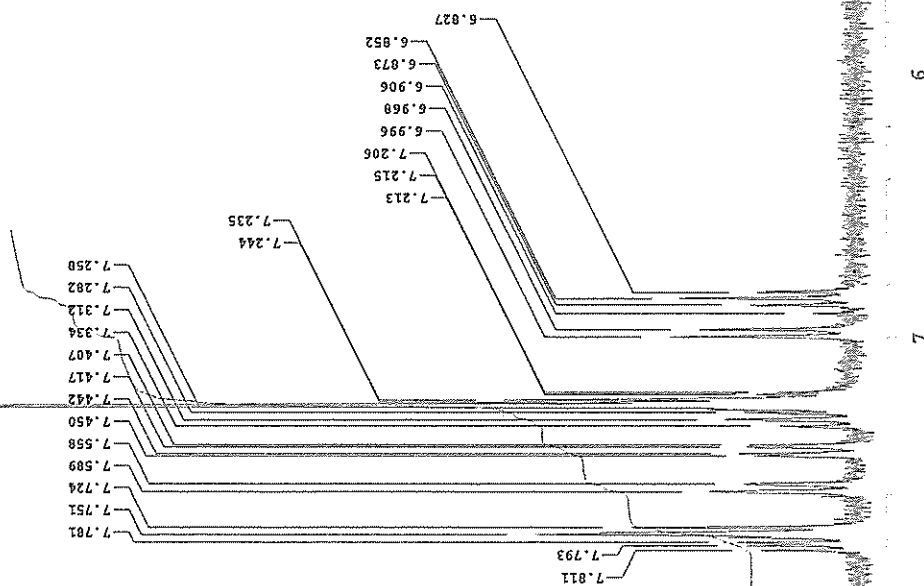
OBSERVE H1, 299.9520519 MHz

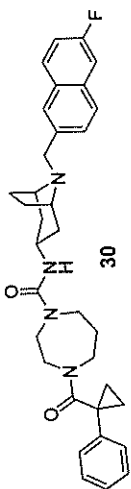
DATA PROCESSING

Ft size 32768

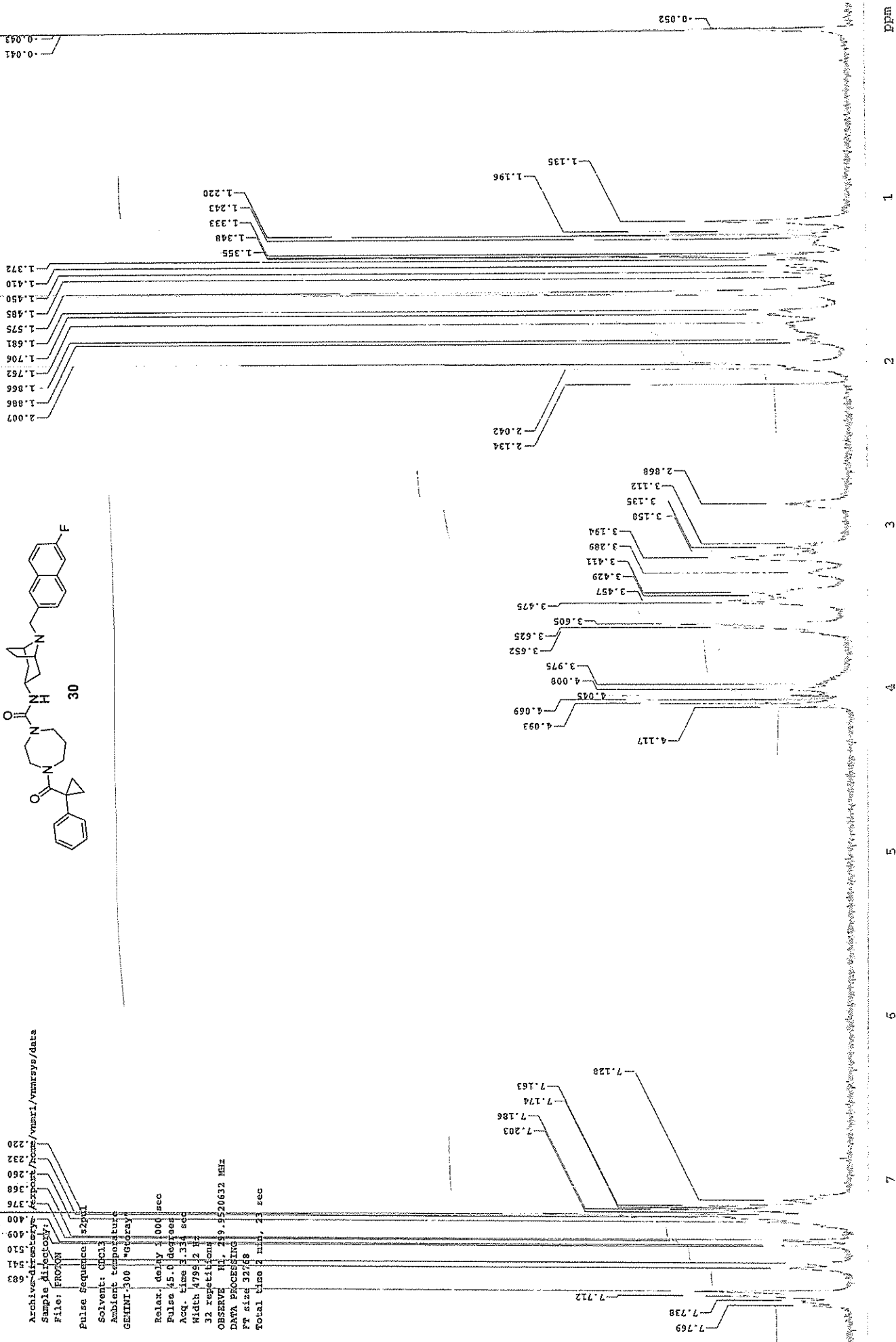
Total time 2 minutes

Date





Archive: data\chem\vnmr1\vnmr1\data
 Sample directory:
 File: FROXN
 Pulse Sequence: 32p11
 Solvent: CHCl3
 Ambient temperature
 GEMINI-300 "Gloray"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.34 sec
 Width 47942 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE F1 299.5520632 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 2 min. 23 sec

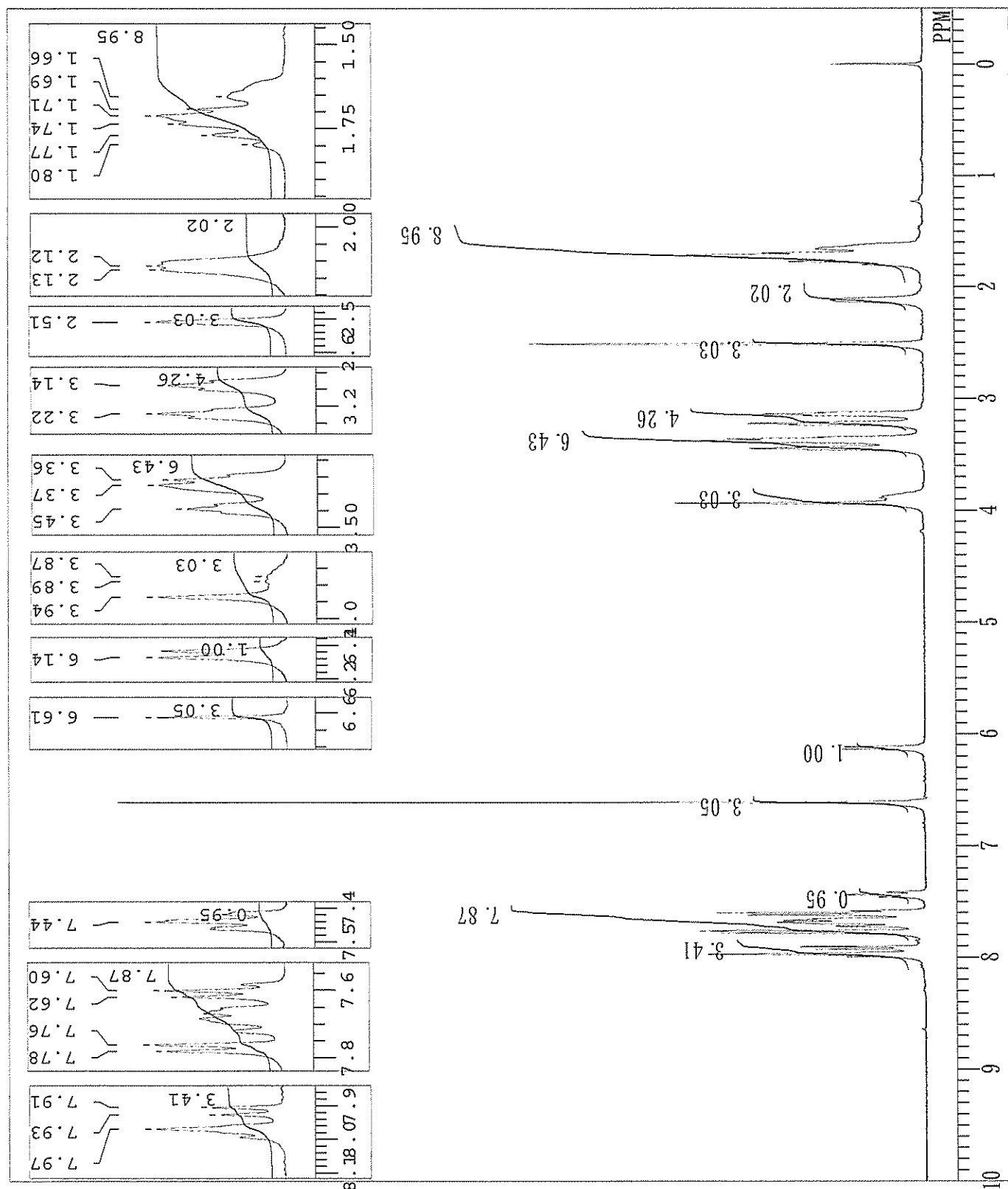
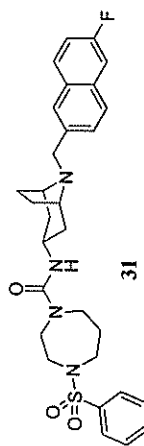


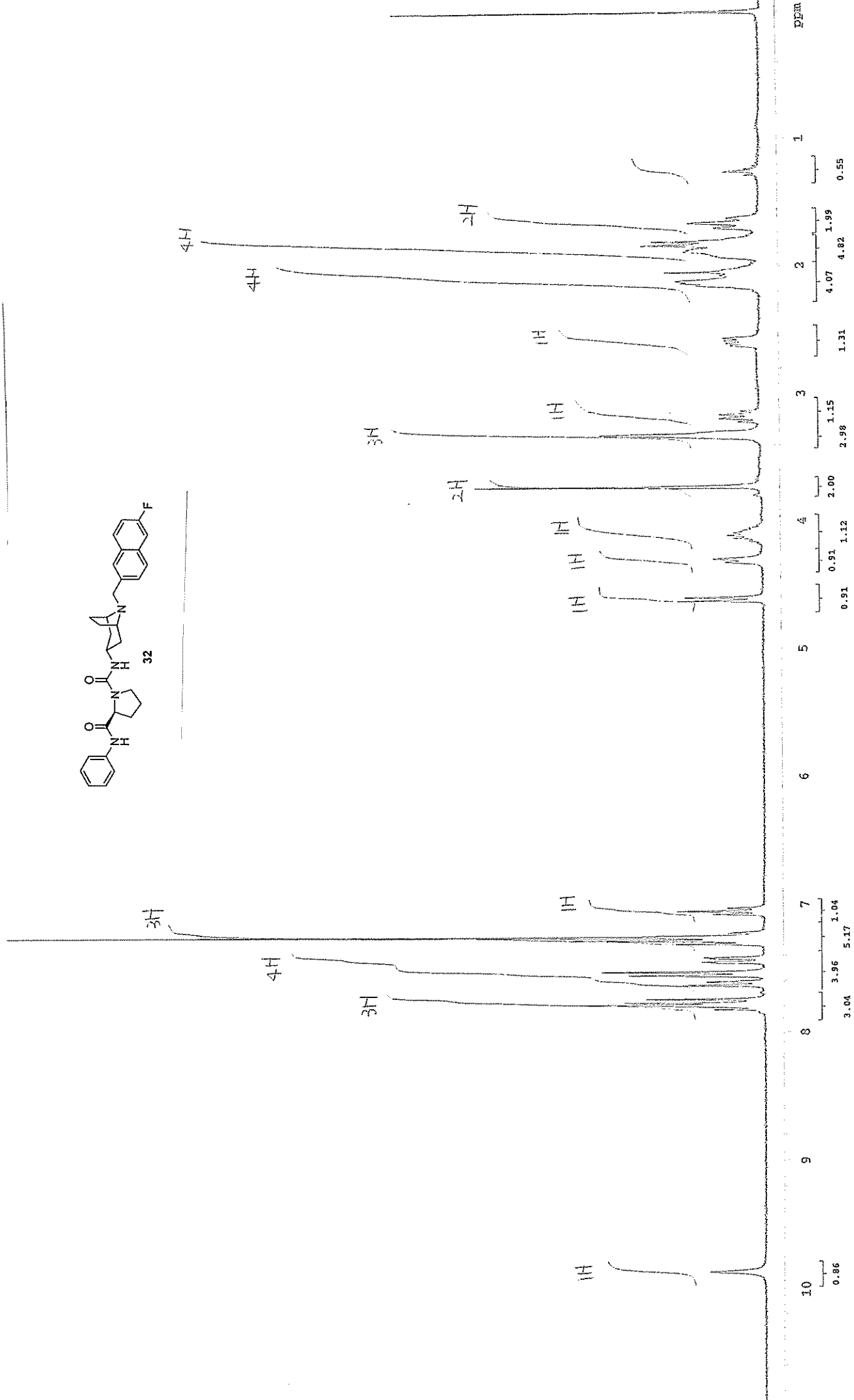
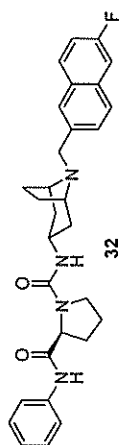
DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 7992.01 Hz
 8
 4.1001 sec
 2.9000 sec
 6.00 usec
 23.9 c
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 15

1H
DMSO

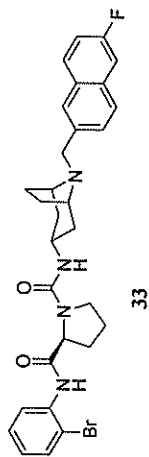




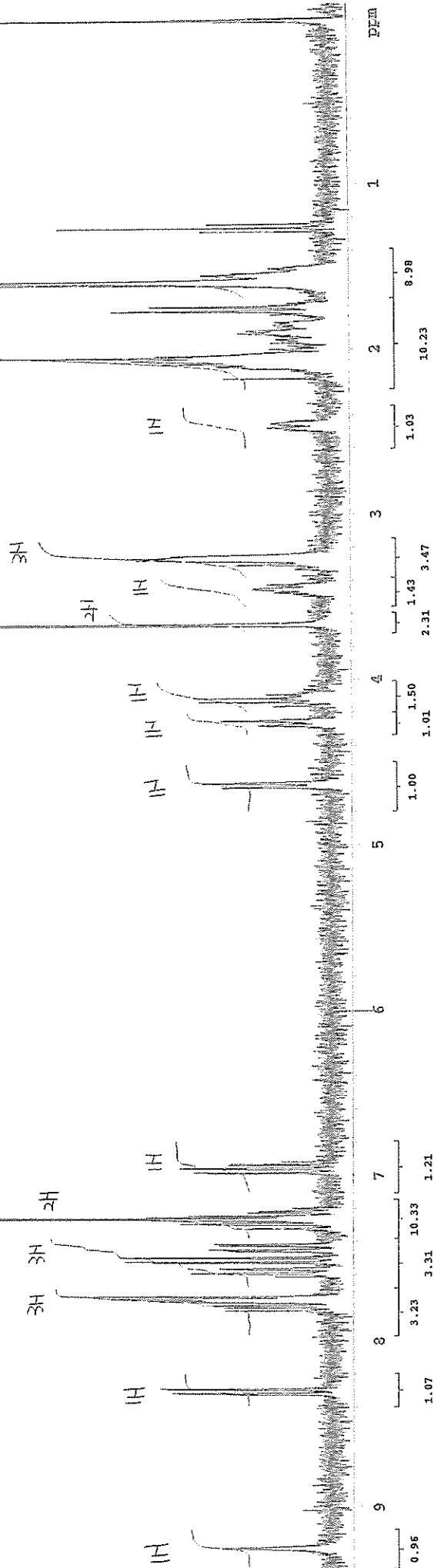
STANDARD 1H OBSERVE

exp4 std1h

SAMPLE DEC. & VT
 date dfrq 299.954
 solvent cdcl3 dn H1
 file exp 0
 ACQUISITION
 da nnn
 sfrq 299.954 dnm c
 tn H1 dmf 200
 at 3.395 PROCESSING
 np 30016 wfile
 sw 4500.5 proc ft
 sb 2250 fn not used
 bs 16
 pw 9.8 verr
 dl 1.665 wexp wft aph
 tof 300.0 wba
 nt 16 wnt
 ct 16
 alock n
 gain not used
 FLAGS
 il n
 in n
 dp y
 DISPLAY
 sp -30.2
 wp 2999.5
 vs 5000
 sc 0
 wc 400
 hnm 7.50
 is 25924.09
 rfi 448.3
 rfp 0
 th 20
 ins 1.000
 ai cdc ph



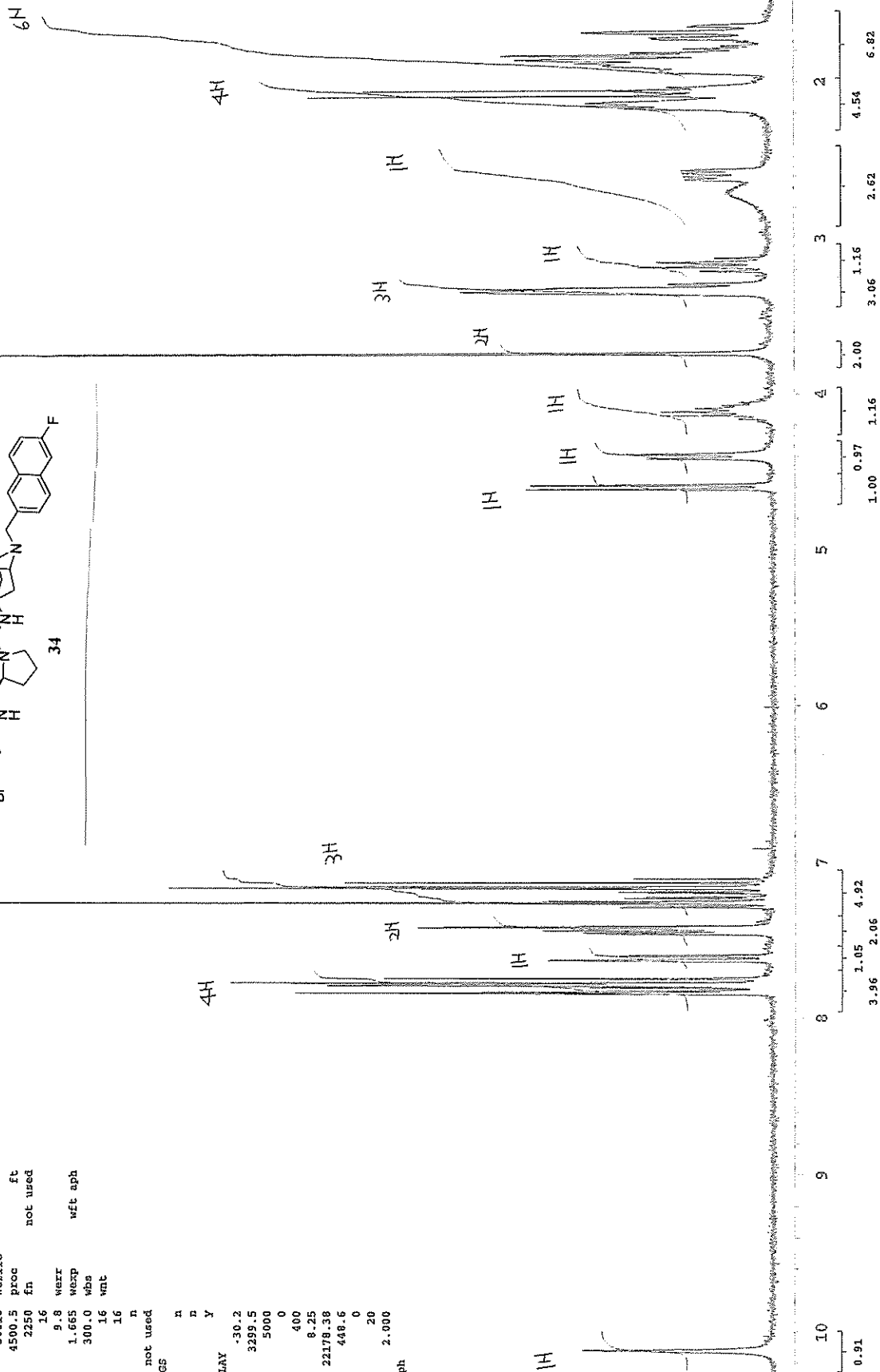
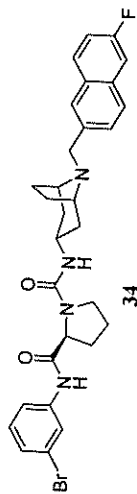
33



STANDARD 1H OBSERVE

exp4 std1h

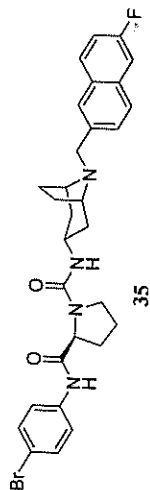
SAMPLE DEC. & VT
 date dfrq 299.954
 solvent CDCl3 H1
 file exp 0
 ACQUISITION
 dfrq 299.954 dnm c
 tn H1 dmf 200
 at 3.335
 dp 30016 wfile
 sw 4500.5 proc ft
 eb 2250 fn not used
 bs 16
 pw 9.8 warr
 dl 1.665 wexp
 tof 300.0 wbs
 nt 16 vmt
 ct 16
 alock n
 gain not used
 FLAGS
 il n
 in n
 dp Y
 DISPLAY
 sp -30.2
 wp 3299.5
 vs 5000
 sc 0
 wc 400
 hzmm 8.25
 ls 22178.38
 rfl 448.6
 rfp 0
 ch 20
 ins 2.000
 ai cdc ph



STANDARD 1H OBSERVE

exptl std1h

SAMPLE DEC. & VT
 date dfrq 299.954
 solvent CDCl3 dn H1
 file exp def 0
 ACQUISITION da nm
 sfrq 299.954 dnm c
 tn H1 dmf 200
 at 3.335 PROCESSING
 np 30016 wfile
 sw 4500.5 proc ft
 fb 2250 fn not used
 bs 16
 pw 9.8 werr
 dl 1.665 wexp wft uph
 tof 300.0 wbs
 nt 16 wnt
 ct 16
 dlock n
 gain not used
 FLAGS
 il n
 in n
 dp y
 DISPLAY
 ap -30.2
 wp 3299.5
 vs 3000
 sc 0
 wc 400
 hzmm 8.25
 is 14471.86
 rfl 448.9
 xfp 0
 th 20
 ins 2.000
 al cdc ph



5H
2H

2H

4H

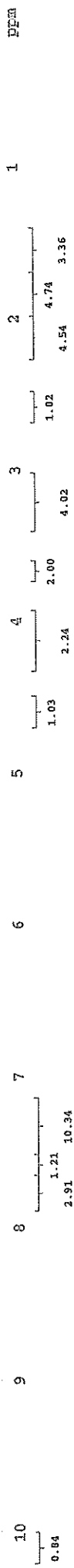
2H

1H

3H

1H

1H

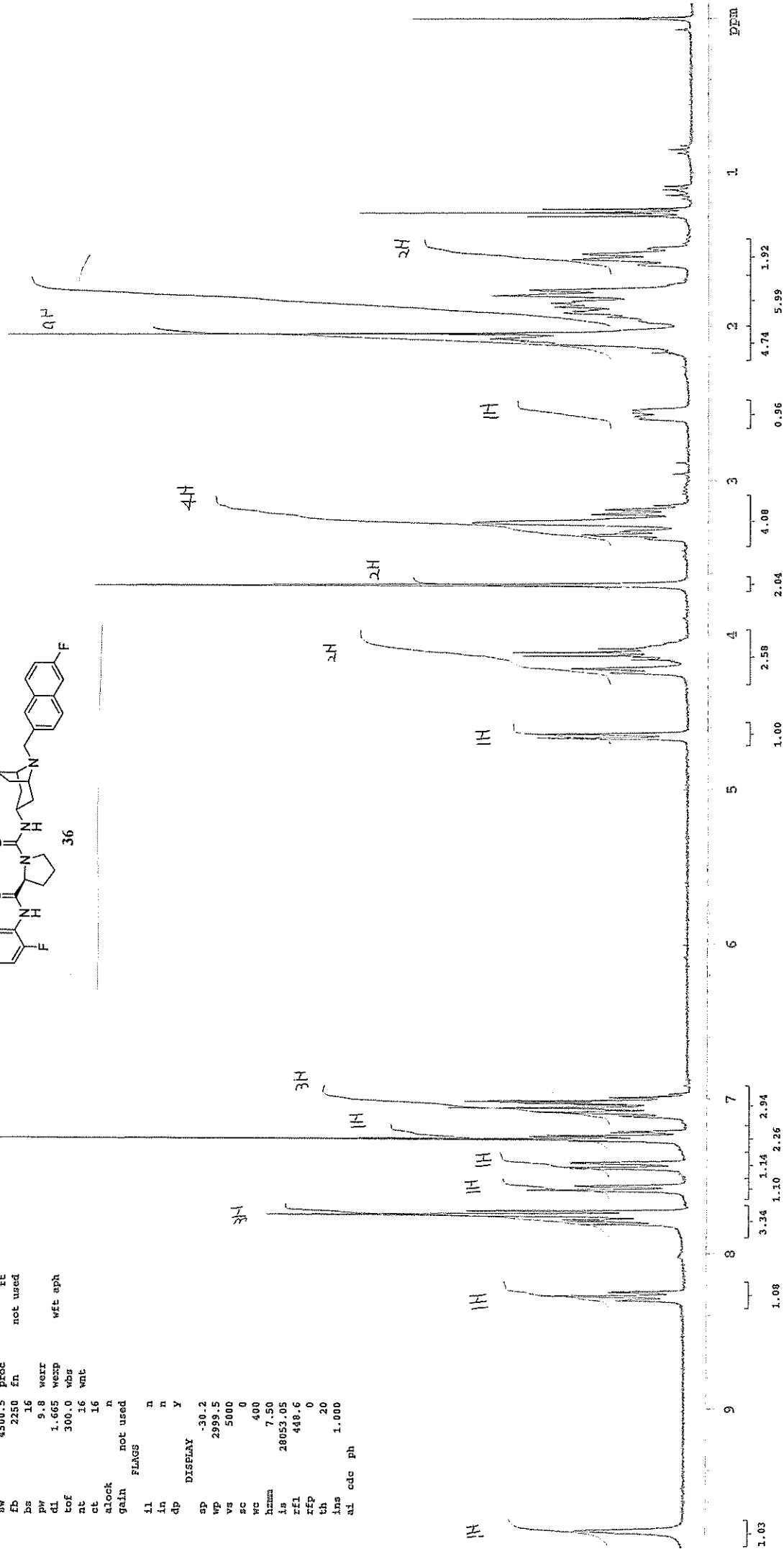
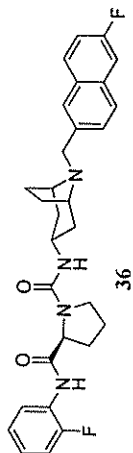


STANDARD 1H OBSERVE

exp1 std1h

SAMPLE
date 299.954
solvent CDCl3
file exp dof 0
ACQUISITION
sfreq 299.954
t1 0
t2 200
et 3.335
np 30016
sw 4500.5
fb 2250
bs 16
pw 9.8
d1 1.665
tof 300.0
nt 16
ct 16
gain not used
alock n
gain not used
FLAGS
il n
in n
dp y
DISPLAY
sp -30.2
wp 2999.5
vs 5000
sc 0
wc 400
hzmm 7.50
is 28053.05
rf1 448.6
rfp 0
th 20
ins 1.000
ai cdc ph

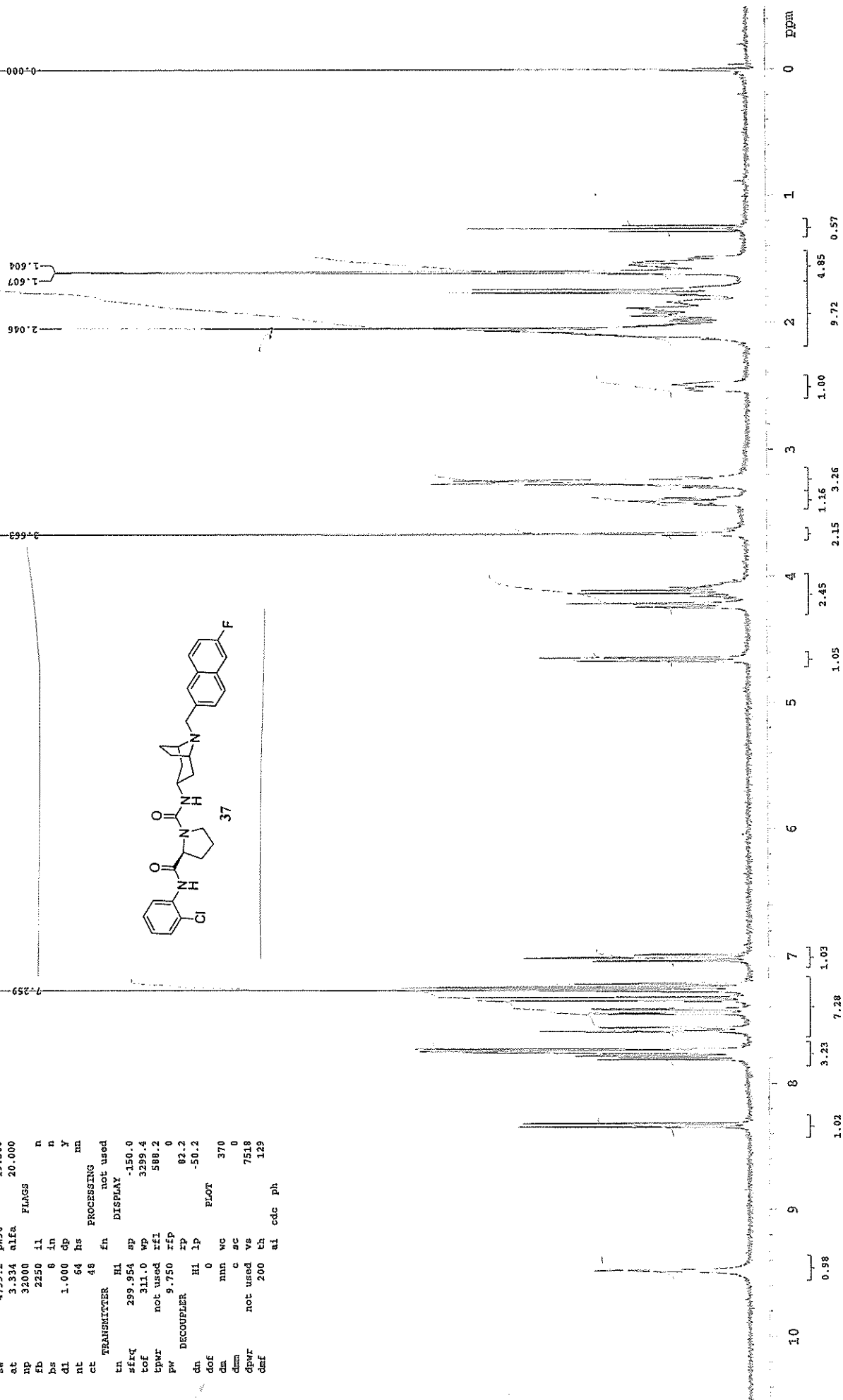
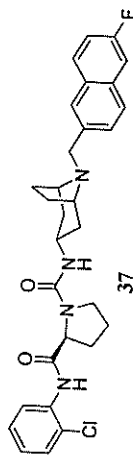
DEC. & VT
dfrq 299.954
dn HI
dof 0
nmn
dmn c
dnt 200
PROCESSING
wtfile
proc not used
werr
wexp wft aph
wbs
wnt



AN-4-132

exp1 s2pul

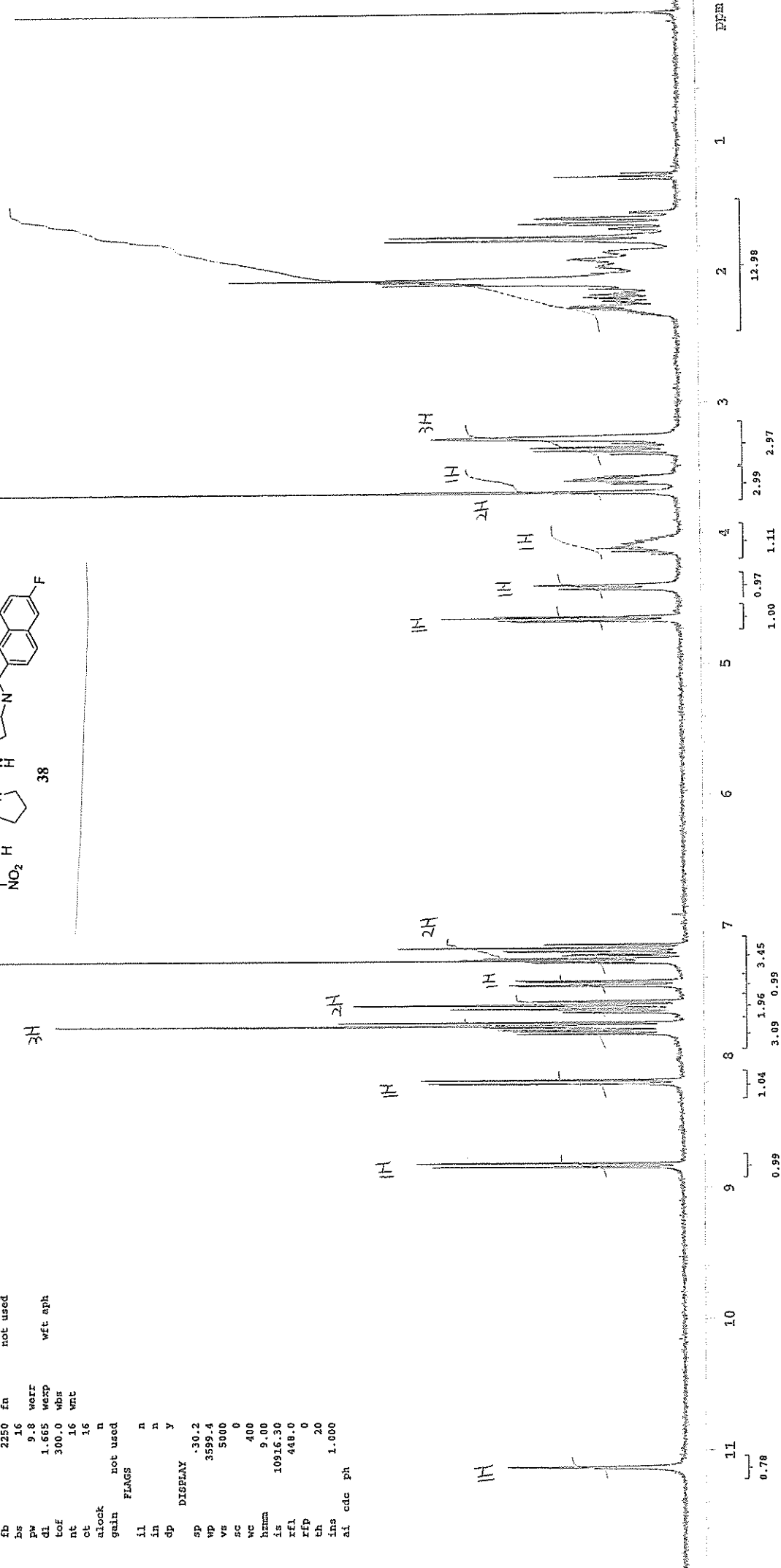
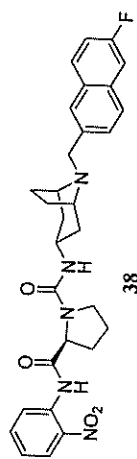
SAMPLE		SPECIAL	
date	temp	not used	
solvent	gain	not used	
file	exp	not used	
ACQUISITION	het	0.008	
sw	4799.2	pw90	19.500
at	3.334	alfa	20.000
np	32000		
fb	2250	il	
bs	8	in	n
dl	1.000	dp	y
nt	64	hs	nn
ct	46	PROCESSING	
tn	HI	fin	not used
stfrq	299.954	sp	-150.0
tof	311.0	vp	3289.4
tpwr	not used	rfl	588.2
pw	9.750	rtp	0
DECOUPLER	zp		82.2
dn	HI	lp	-50.2
dof	0		
dm	nnn	wc	370
dmn	c	sc	0
dpr	not used	vs	7518
dmf	200	th	129
	ai	cds	ph



STANDARD 1H OBSERVE

exp1 std1h

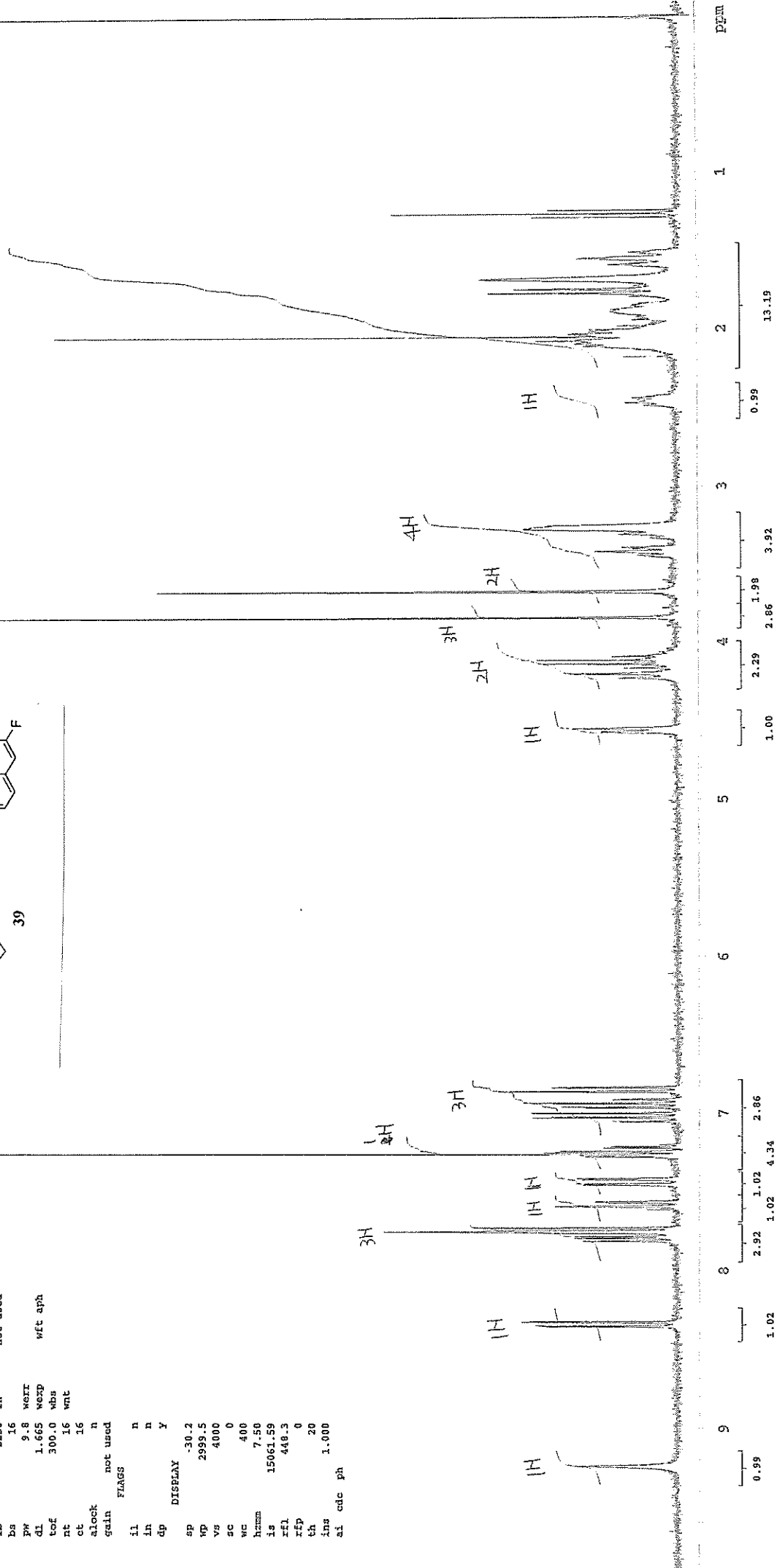
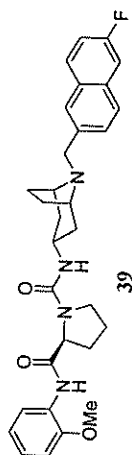
SAMPLE		DEC. & VT	
date	dfrq	299.954	
solvent	dn	H1	
file	exp	0	
ACQUISITION			
dm	dm	nm	
sfreq	299.954	dum	c
tn	H1	dmf	200
at	3.335	PROCESSING	
np	30016	wtfile	
sw	4500.5	proc	ft
fb	2250	fn	not used
bs	16		
pw	9.8	warr	
dl	1.665	wexp	wft aph
toF	300.0	wbs	
nt	16	wnt	
ct	16		
alock	n		
gain	not used		
FLAGS			
il	n		
in	n		
dp	y		
DISPLAY			
sp	.30.2		
wp	3599.4		
vs	5000		
sc	0		
nc	400		
hnm	9.00		
is	10916.30		
xf1	448.0		
rfd	0		
th	20		
ins	1.000		
al	cdc	ph	



STANDARD 1H OBSERVE

exp1 std1h

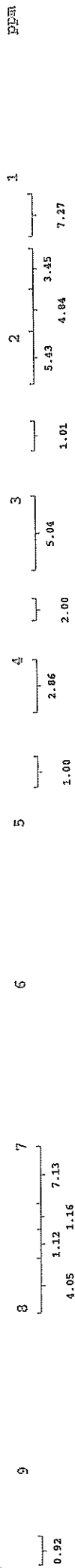
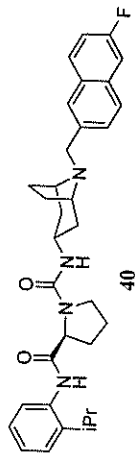
SAMPLE DEC. & VT
 date 299.954
 solvent CDC13 dn H1
 file exp dof 0
 ACQUISITION da nnn
 sfrq 299.954 dnm c
 tn H1 dmf 200
 at 3.335 PROCESSING
 np 30016 wfile
 sw 4500.5 proc ft
 fb 2250 fn not used
 bs 16
 pw 9.8 werr
 dl 1.665 wexp wft aph
 tof 300.0 wbs
 nt 16 wnt
 ct 16
 alock n
 gain not used
 FLAGS
 il n
 in n
 dp Y
 DISPLAY
 sp -30.2
 wp 2999.5
 vs 4000
 sc 0
 wc 400
 hnum 7.50
 ls 15061.59
 rfl 448.3
 rfp 0
 th 20
 ins 1.000
 al cdc ph



STANDARD 1H OBSERVE

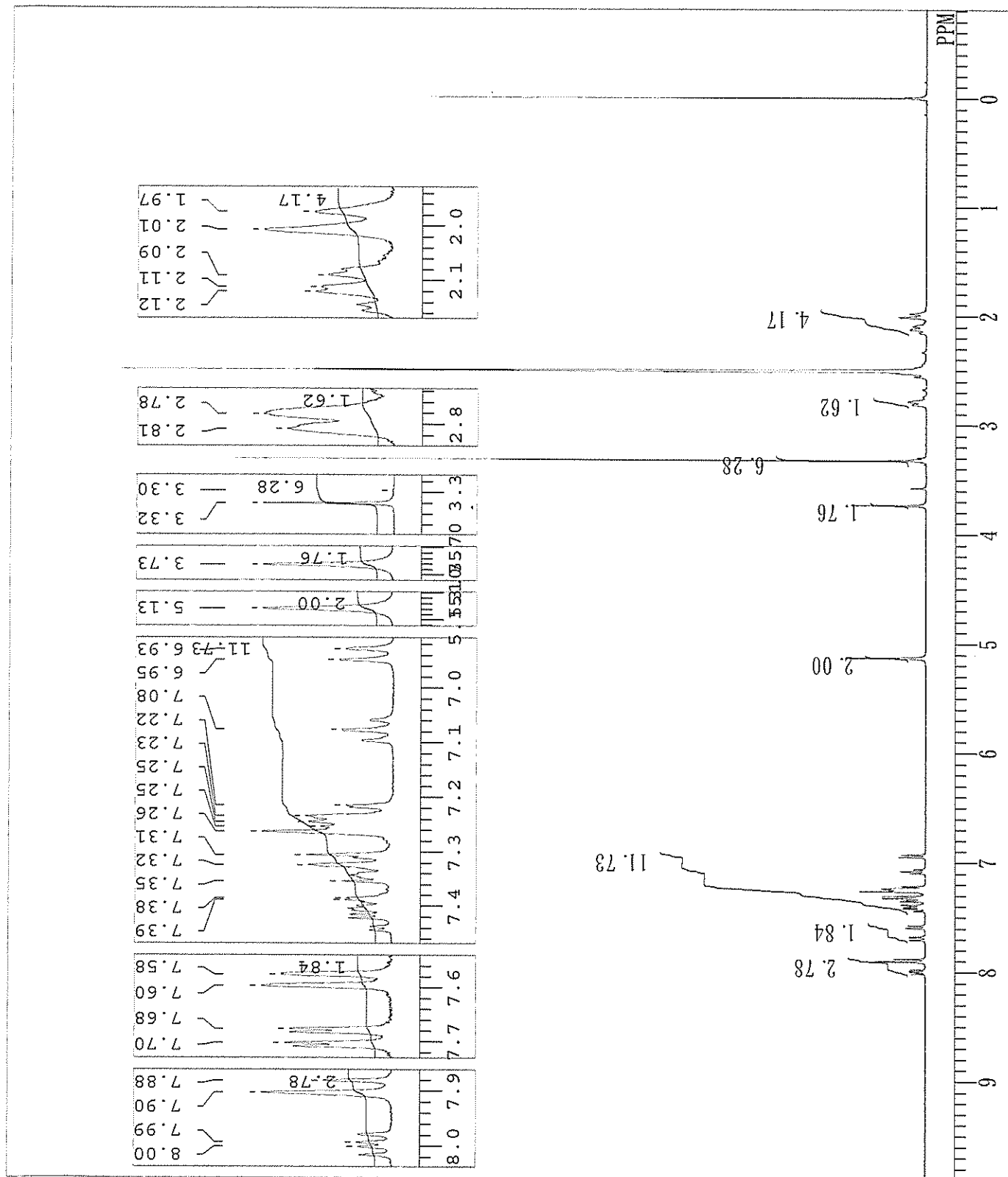
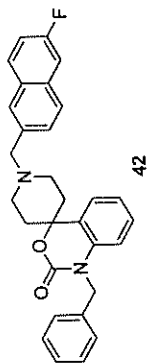
exp4 stdih

SAMPLE DEC. & VP
date 299.954
solvent CDCl3 dn HI
file exp dof 0
ACQUISITION
sfrq 299.954 dm nnn
tn HI dmf 200
at 3.355
np 30016 wfile
sw 4500.5 proc ft
fb 2250 fn not used
bs 16
pw 9.8 werr
dl 1.665 wexp wft aph
tof 300.0 wbs
nt 16 wnt
ct 16
alock n
gain not used
FLAGS
il n
in n
dp Y
DISPLAY
sp -30.2
vp 2999.5
vs 5000
sc 0
wc 400
hwm 7.50
is 31187.60
xfl 448.9
zfp 0
th 20
ins 2.000
ai cdc ph



DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC 1H
 EXMOD NON

OBFRQ 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.00 Hz
 POINT 32768
 FREQU 7992.01 Hz
 SCANS 32
 ACQTM 4.1001 sec
 PD 2.9000 sec
 PWI 6.00 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.8 C
 SLVNT DMSO
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 21



exp1 s2pui

date	solvent	temp	not used
	CDCl ₃	gain	not used

SW	4799.2	pw50	19.500
AT	3.334	z15a	20.000

1000 8 in 1.000 000

CC	J#	PROCESSING
tn	TRANSMITTER	fn not used
tn	HI	DISPLAY

code	description	count
0000	not used	588.2
0001	not used	588.2
0002	not used	588.2
0003	not used	588.2
0004	not used	588.2
0005	not used	588.2
0006	not used	588.2
0007	not used	588.2
0008	not used	588.2
0009	not used	588.2
0010	not used	588.2
0011	not used	588.2
0012	not used	588.2
0013	not used	588.2
0014	not used	588.2
0015	not used	588.2
0016	not used	588.2
0017	not used	588.2
0018	not used	588.2
0019	not used	588.2
0020	not used	588.2
0021	not used	588.2
0022	not used	588.2
0023	not used	588.2
0024	not used	588.2
0025	not used	588.2
0026	not used	588.2
0027	not used	588.2
0028	not used	588.2
0029	not used	588.2
0030	not used	588.2
0031	not used	588.2
0032	not used	588.2
0033	not used	588.2
0034	not used	588.2
0035	not used	588.2
0036	not used	588.2
0037	not used	588.2
0038	not used	588.2
0039	not used	588.2
0040	not used	588.2
0041	not used	588.2
0042	not used	588.2
0043	not used	588.2
0044	not used	588.2
0045	not used	588.2
0046	not used	588.2
0047	not used	588.2
0048	not used	588.2
0049	not used	588.2
0050	not used	588.2
0051	not used	588.2
0052	not used	588.2
0053	not used	588.2
0054	not used	588.2
0055	not used	588.2
0056	not used	588.2
0057	not used	588.2
0058	not used	588.2
0059	not used	588.2
0060	not used	588.2
0061	not used	588.2
0062	not used	588.2
0063	not used	588.2
0064	not used	588.2
0065	not used	588.2
0066	not used	588.2
0067	not used	588.2
0068	not used	588.2
0069	not used	588.2
0070	not used	588.2
0071	not used	588.2
0072	not used	588.2
0073	not used	588.2
0074	not used	588.2
0075	not used	588.2
0076	not used	588.2
0077	not used	588.2
0078	not used	588.2
0079	not used	588.2
0080	not used	588.2
0081	not used	588.2
0082	not used	588.2
0083	not used	588.2
0084	not used	588.2
0085	not used	588.2
0086	not used	588.2
0087	not used	588.2
0088	not used	588.2
0089	not used	588.2
0090	not used	588.2
0091	not used	588.2
0092	not used	588.2
0093	not used	588.2
0094	not used	588.2
0095	not used	588.2
0096	not used	588.2
0097	not used	588.2
0098	not used	588.2
0099	not used	588.2

FD	DT	PLCT	COLT.S
100	0	100	370

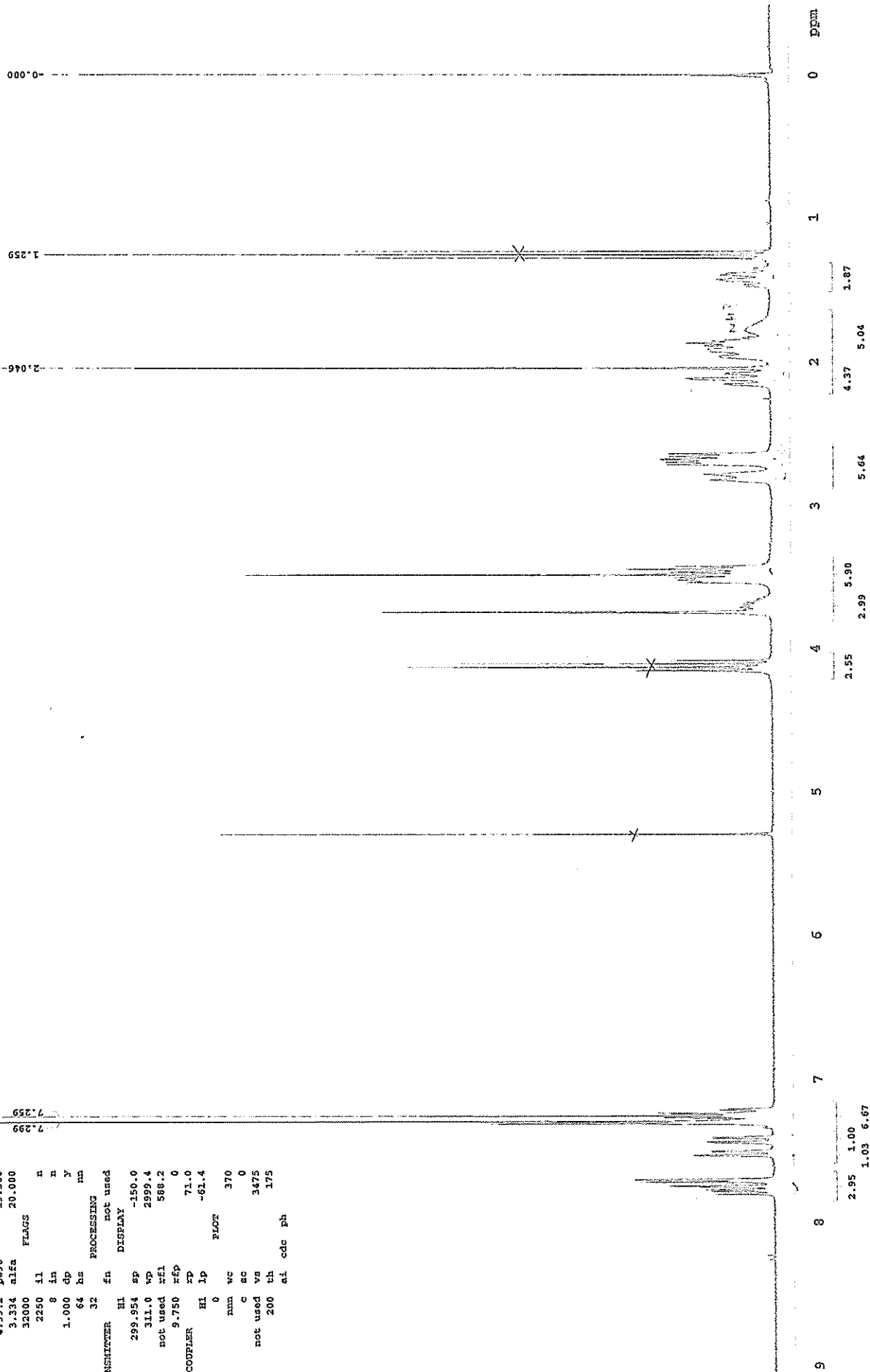
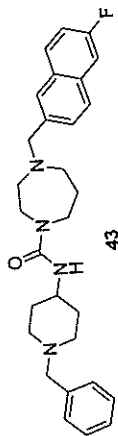
dpwr	not used	va	3475
dmf	200	th	175

SANYO

10

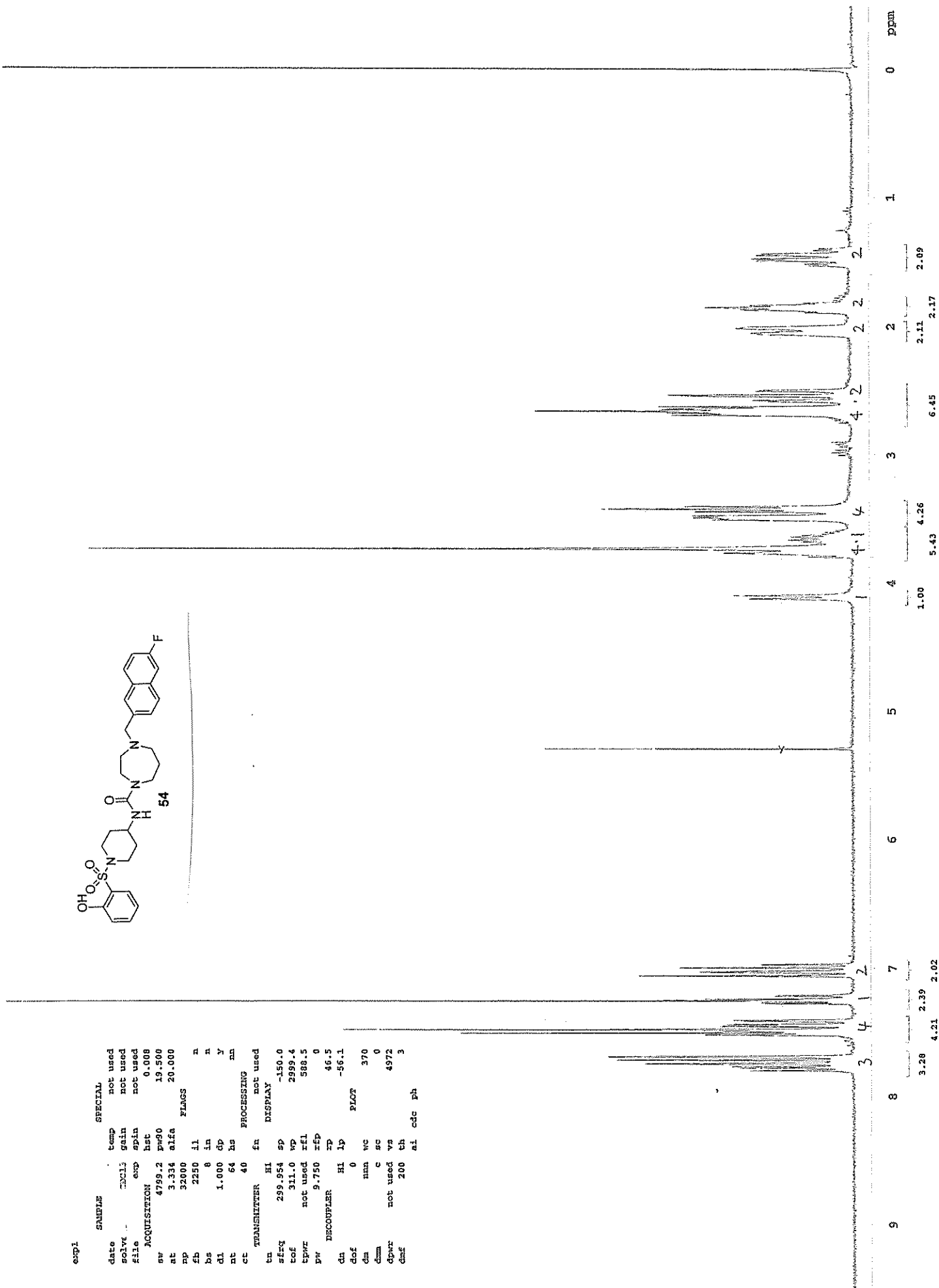
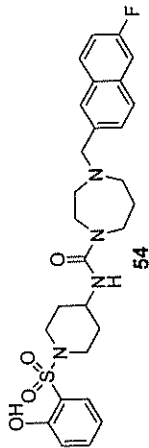
[illegible]

2.95

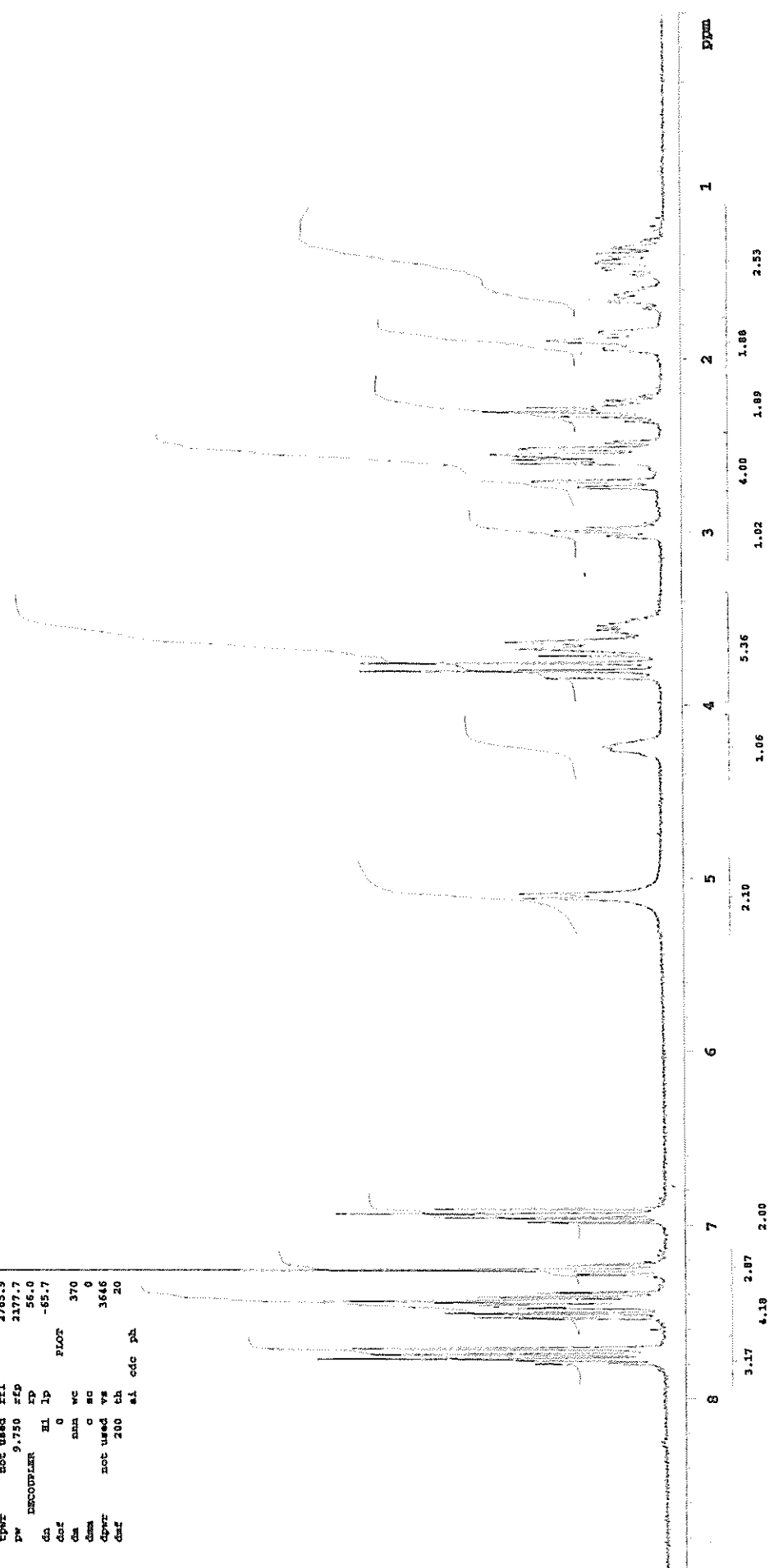
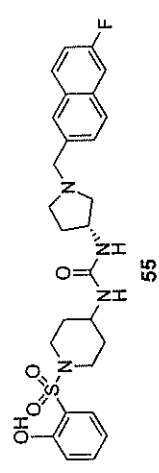


exp1

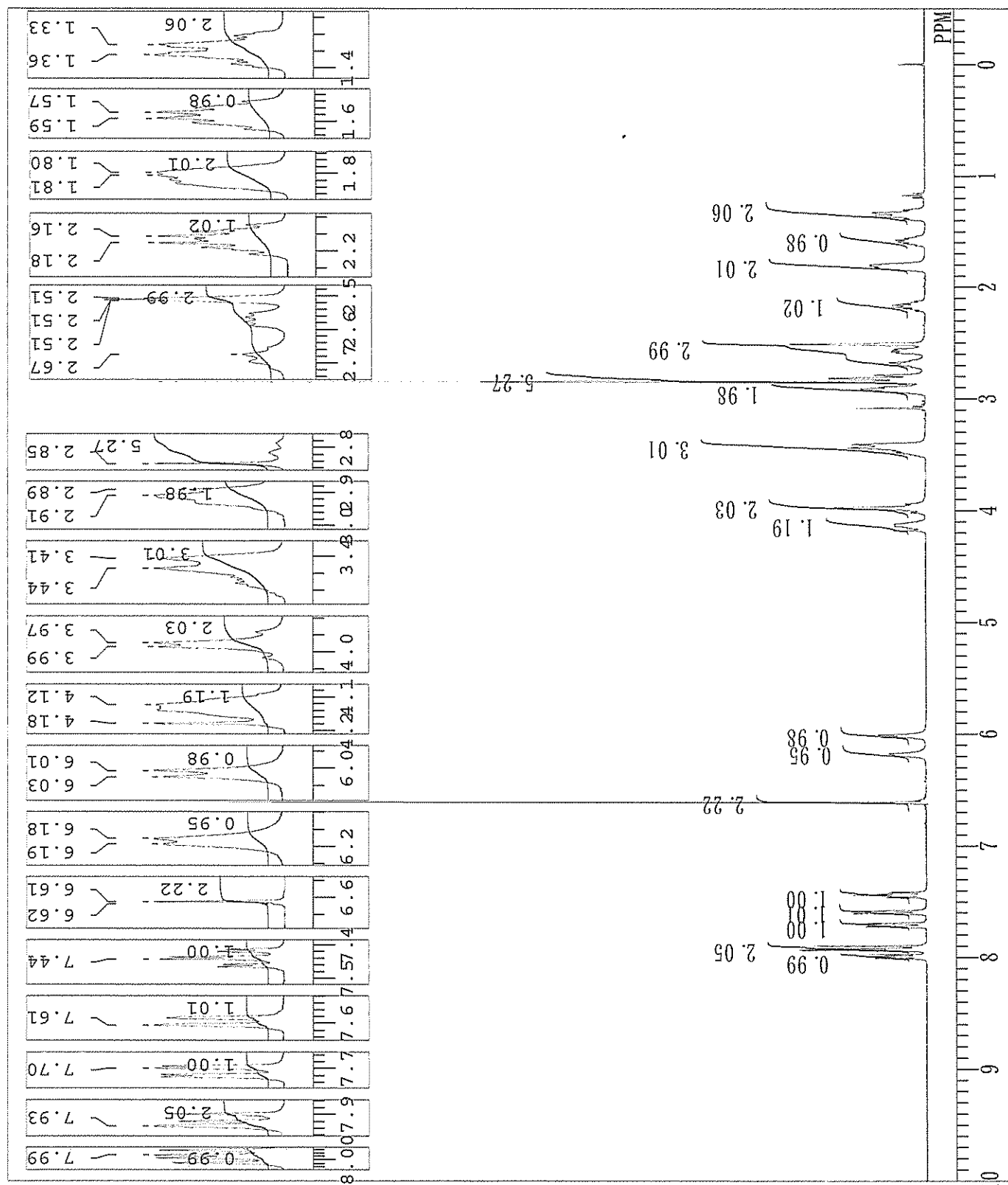
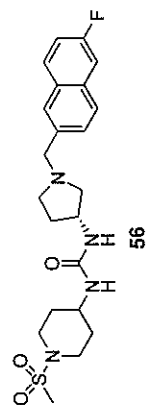
SAMPLE		SPECIAL	
date	temp	not used	
solvr	gain	not used	
file	exp	not used	
ACQUISITION		not used	
sv	4799.2	pw90	19.500
at	3.334	alfa	20.000
rp	32000	il	
fb	2250	in	n
bs	8	in	n
dl	1.000	dp	y
nt	54	hs	na
ct	40	PROCESSING	
TRANSMITTER		fn	not used
tn	HI	DISPLAY	
sfrq	299.954	sp	-150.0
tof	311.0	vp	2999.4
tpwr	not used	rf1	588.5
pw	9.750	rfp	0
DECOUPLER		tp	46.5
dn	HI	lp	-56.1
dof	0	PLOT	
dn	nan	vc	370
dm	c	ec	0
dpr	not used	vs	4972
daf	200	th	3
	ai	cdc	ph



SAMPLE
 date temp not used
 solvent CHCl3 gain not used
 file exp spin not used
 ACQUISITION
 sw 4799.2 pw90 19.500
 at 3.234 alfa 20.000
 up 32000
 zb 2230 al
 hs 16 in r
 gl 1.000 dp y
 nt 16 rs
 ct 16 PROCESSING
 TRANSMITTER H1 not used
 ts 299.954 sp DISPLAY -0.1
 tof 311.0 wp 2699.4
 tpr not used rfa 2785.9
 pw 9.750 #fp 2177.7
 DECOUPLER xp 56.0
 ca H1 lp -65.7
 conf 0 PLOT
 ca mnm wc 370
 ca 0
 csm 0
 qpr not used vs 3646
 conf 200 th
 al cdc ph 20



DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.00 Hz
 POINT 32768
 FREQU 7992.01 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 4.1001 sec
 PD 2.9000 sec
 PW1 6.00 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.8 C
 SLVNT DMSO
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 14



NON HI

399.65 MHz	
124.00 KHz	
10500.00 Hz	
32768	
7992.01 Hz	
8	
4.1001 sec	
2.9000 sec	
6.00 usec	
	23.0 c
	0.00 ppm
	0.12 Hz
	18

1H
CDCL3

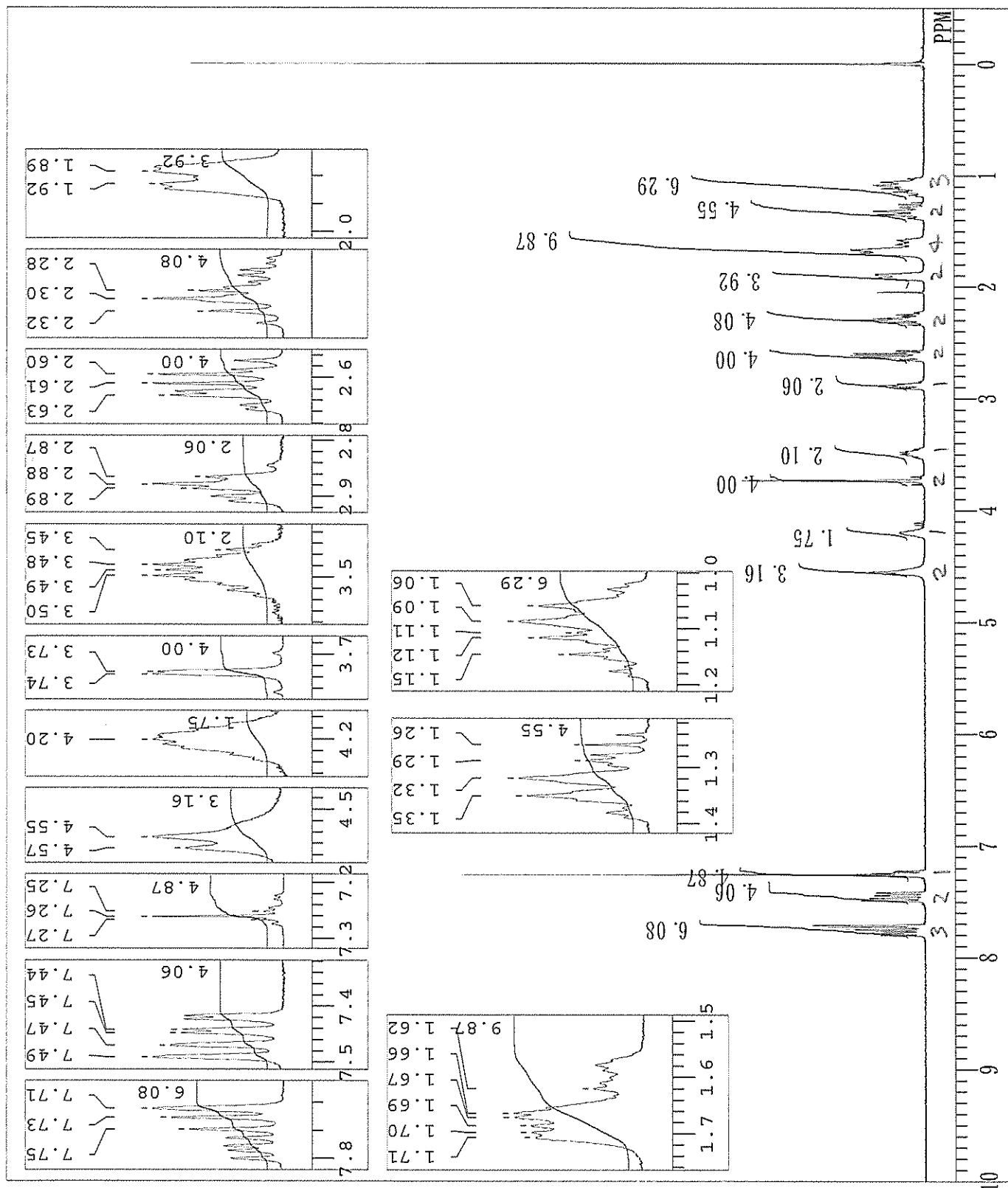
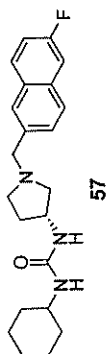
III

CDCL3

0.00 mm

0.12 Hz

18

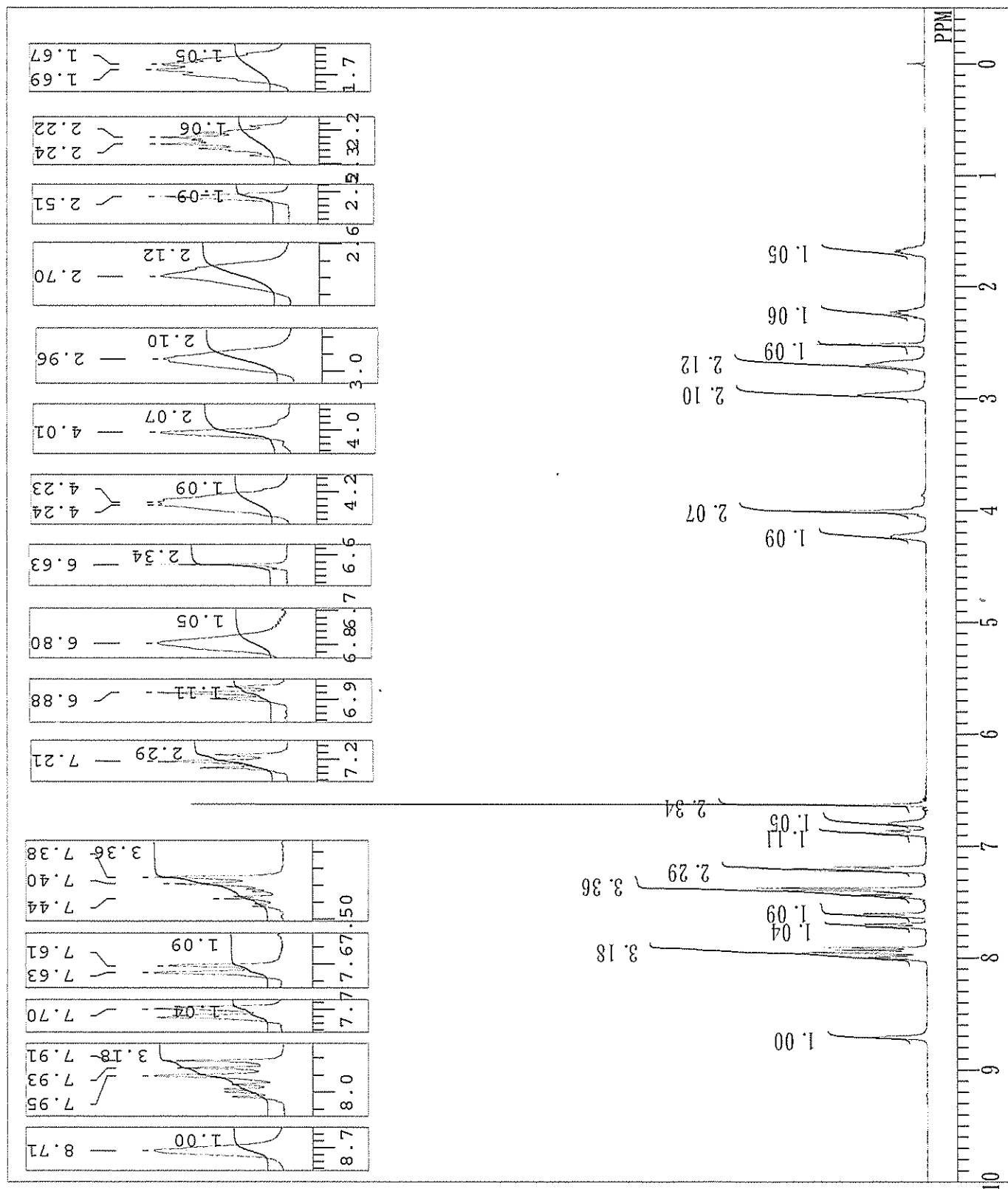
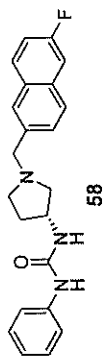


DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFREQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 7992.01 Hz
 8
 4.1001 sec
 2.9000 sec
 6.00 usec
 22.9 c
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 13

1H
DMSO



DFLF
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRO
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
NON

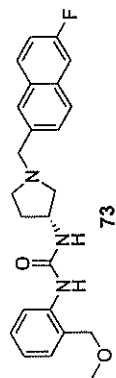
399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 7992.01 Hz

8

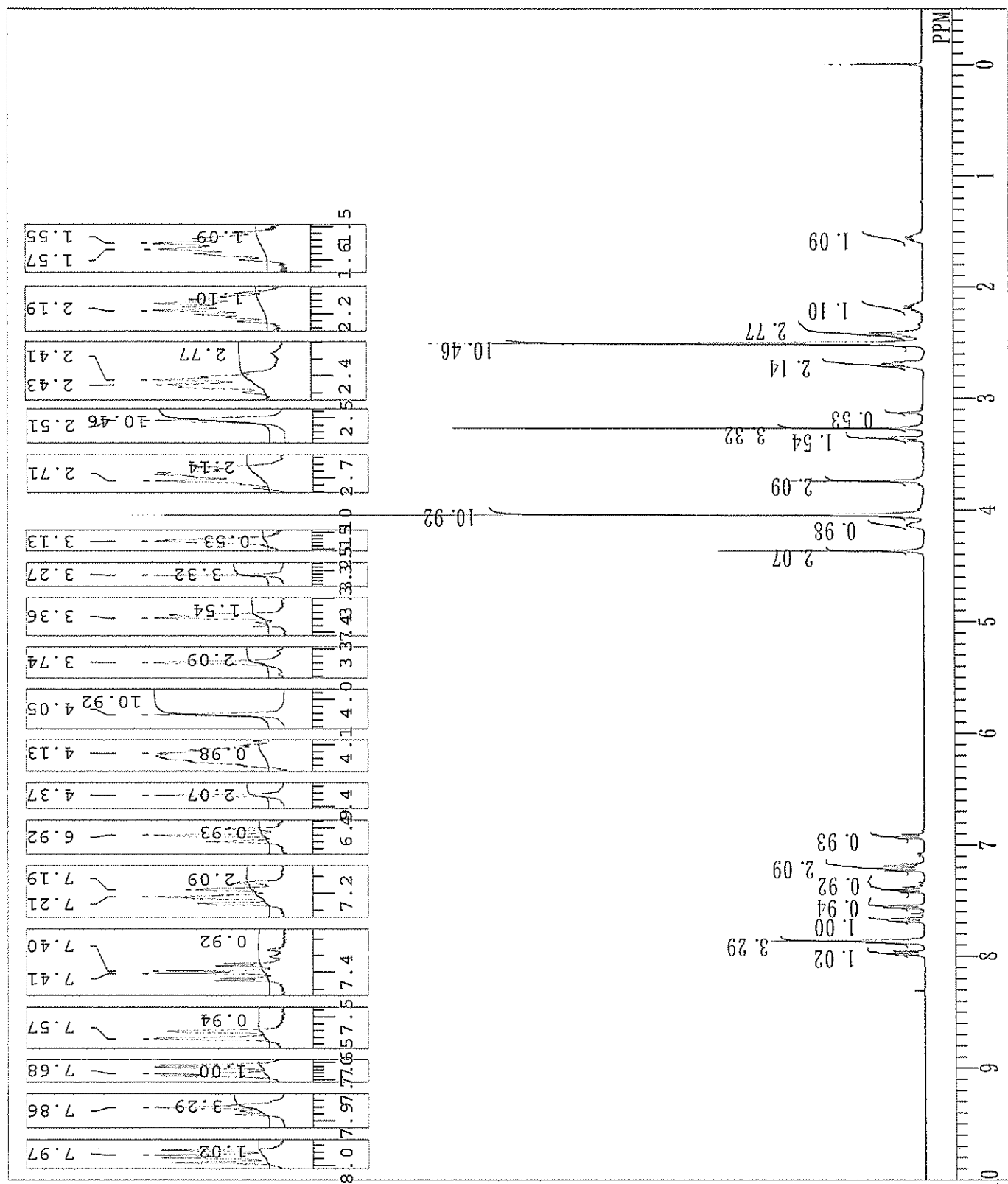
4.1001 sec
 2.9000 sec
 6.00 usec

23.5 c
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 18

1H
DMSO



73



Archive directory: /export/home/vmari/vnmrnsys/data

Sample directory:

File: PROTON

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

QNP-1300 "G30p30"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 3.336 sec

Width 4800.7 Hz

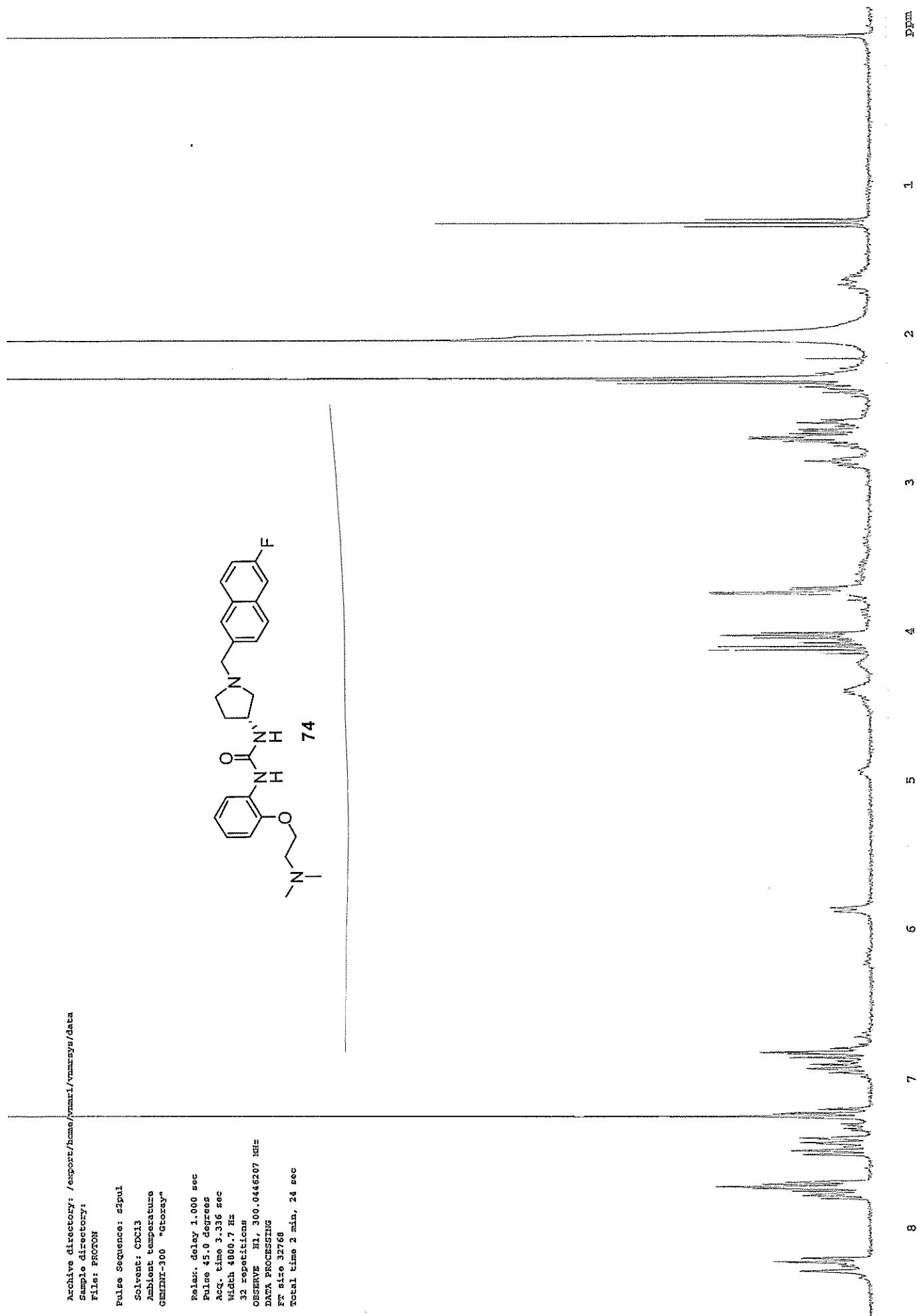
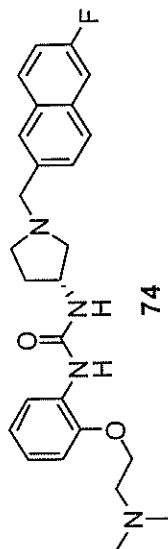
32 repetitions

OBSERVE H1, 300.0446207 MHz

DATA PROCESSING

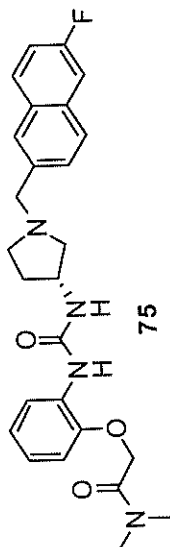
F2 size 32768

Total time 2 min, 24 sec



DFILE
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OFR
 OBSE 270.05 MHz
 OBSE 112.00 kHz
 OFIN 5800.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 16
 ACQTM 3.031 sec
 PD 3.969 sec
 PW1 4.8 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 27.3 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.16 Hz
 RGAIN 24
 OPERATOR :

0.015
 1.000
 1.293
 3.368
 5.751
 3.181
 0.967
 2.220
 1.062
 0.229
 2.203
 11.920
 6.769
 1.003
 0.481

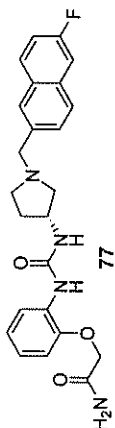


PPM

DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ
 OBSFQ
 OBSIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC 1H
 CTEMP
 SLVNT DMSO
 EXREF
 BF
 RGAIN

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.0 Hz
 32768
 8000.0 Hz
 8
 4.096 sec
 2.901 sec
 6.3 us
 21.4 C
 2.49 ppm
 0.12 Hz
 17

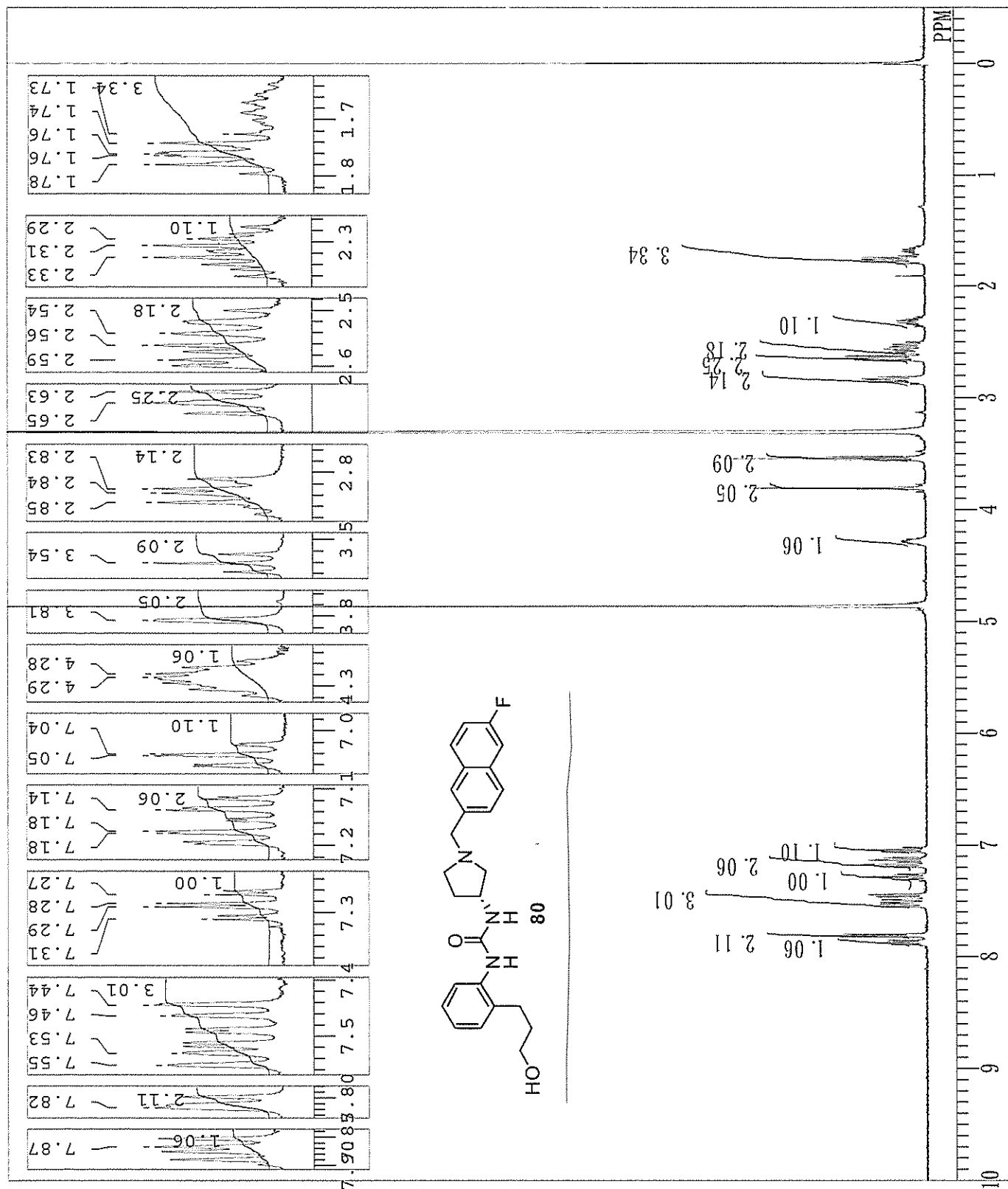
457.3728
 464.4529
 471.7771
 604.3455
 611.6697
 758.1541
 790.6248
 868.2615
 872.1677
 876.8064
 948.3396
 955.4197
 960.7908
 964.2088
 970.0681
 973.9744
 993.7498
 995.4588
 997.4119
 1050.6345
 1057.7146
 1060.1560
 1066.9920
 1072.8513
 1077.9783
 1081.3963
 1086.5232
 1089.9412
 1316.0154
 1329.6873
 1488.8670
 1490.5759
 1601.9041
 1608.9841
 1656.1033
 1777.6853
 2226.6599
 2730.3220
 2732.7634
 2736.4256
 2739.8435
 2742.5291
 2746.1912
 2748.6326
 2752.2947
 2774.5115
 2781.8357
 2946.1423
 2948.8279
 2955.1756
 2957.8611
 2963.9646
 2966.6502
 3010.8396
 3019.6287
 3043.3103
 3058.6912
 3061.1326
 3068.9451
 3071.6306
 3138.5252
 3147.5584
 3150.7322
 3176.6111
 3182.4705
 3185.6443
 3191.5037
 3199.5603
 3202.9783
 3205.4197
 3209.0818



DFLE
 COMNT
 DATIN
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 TRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

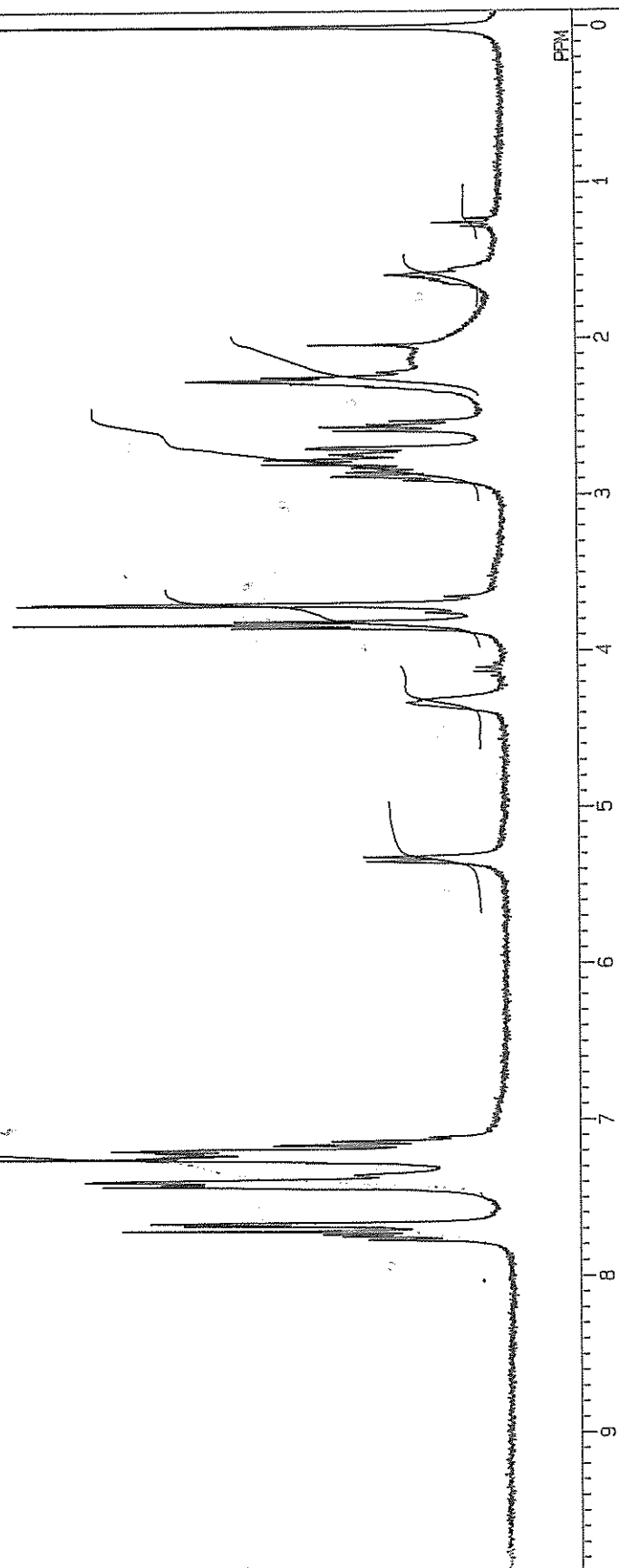
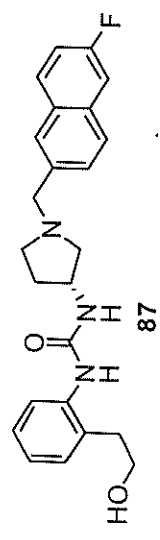
1H
 NON
 399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 7992.01 Hz
 4.1001 sec
 2.9000 sec
 6.00 usec
 23.0 C
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 18

1H
 CD3OD



DFILE
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OFR 270.05 MHz
 OBSET 112.00 kHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 16
 ACQTM 3.031 sec
 PD 3.969 sec
 PW1 4.8 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 27.8 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.16 Hz
 RGAIN 25
 OPERATOR :

17.197 →
 53.206 →
 7.052 →
 6.072 →
 24.109 →
 29.640 →
 18.956 →
 5.604 →
 1.000 →



NOTOSR
file:
Sample directory:
Archive directory: /export/home/analyst/arcsys/data

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature
GEMINI-300 "Gloray"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

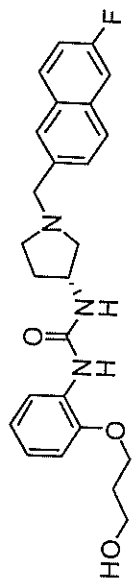
Acq. time 3.336 sec

Width 4800.7 mm

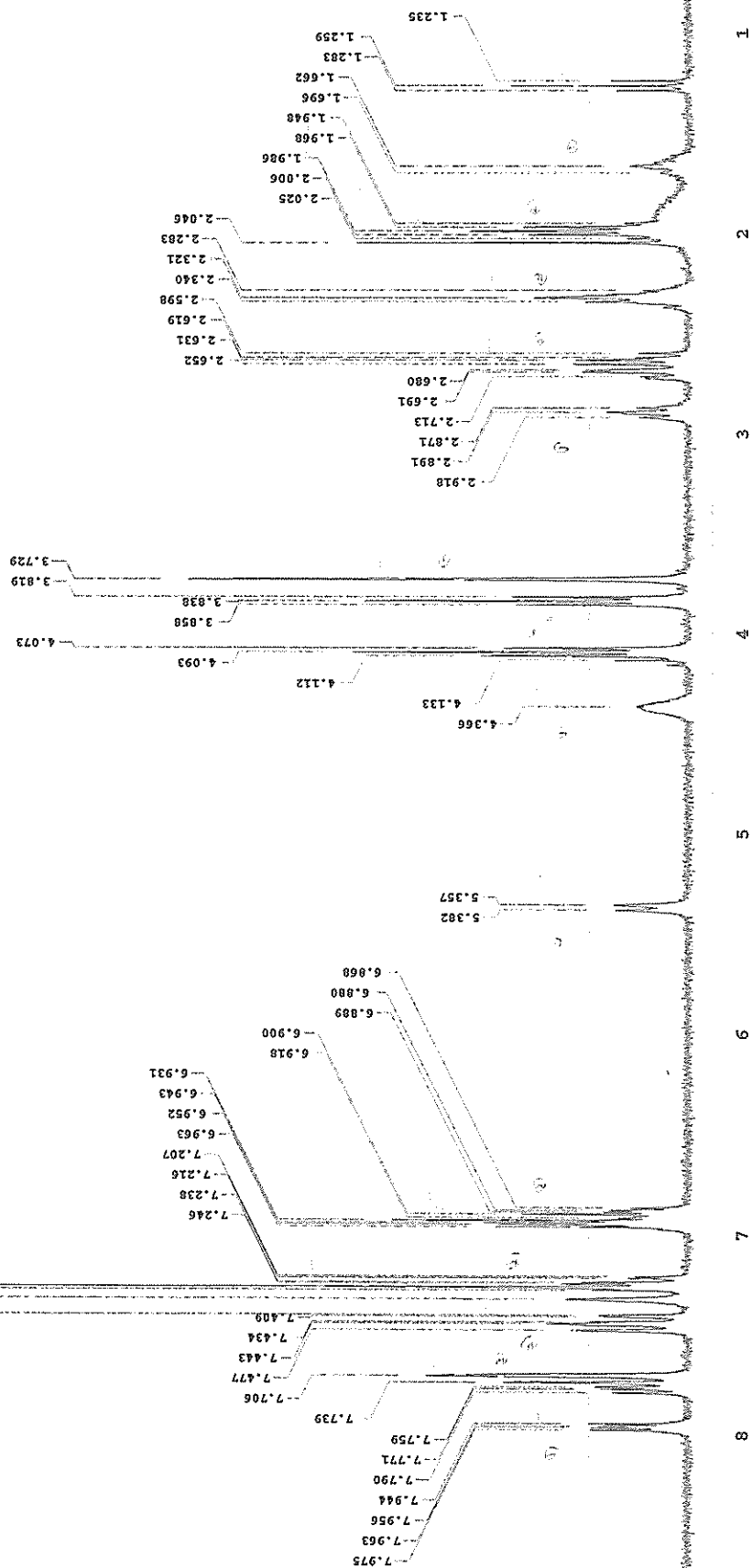
8 repetitions
OBSERVE HL, 300.0446187 MHz
DATA PROCESSING

ME 51=0 32768

total time 0 min, 37 sec



CC
CC



DEFILE

EXMOD NON

112.00 KHZ

POINT

SCANS

100

TRINITY

CLINT

RE
LAVY

[illegible]

1

1

10

Journal of Management Inquiry

10

1000

.....

—

100

7

2.715
0.272
0.298

1.000
1.964
1.248

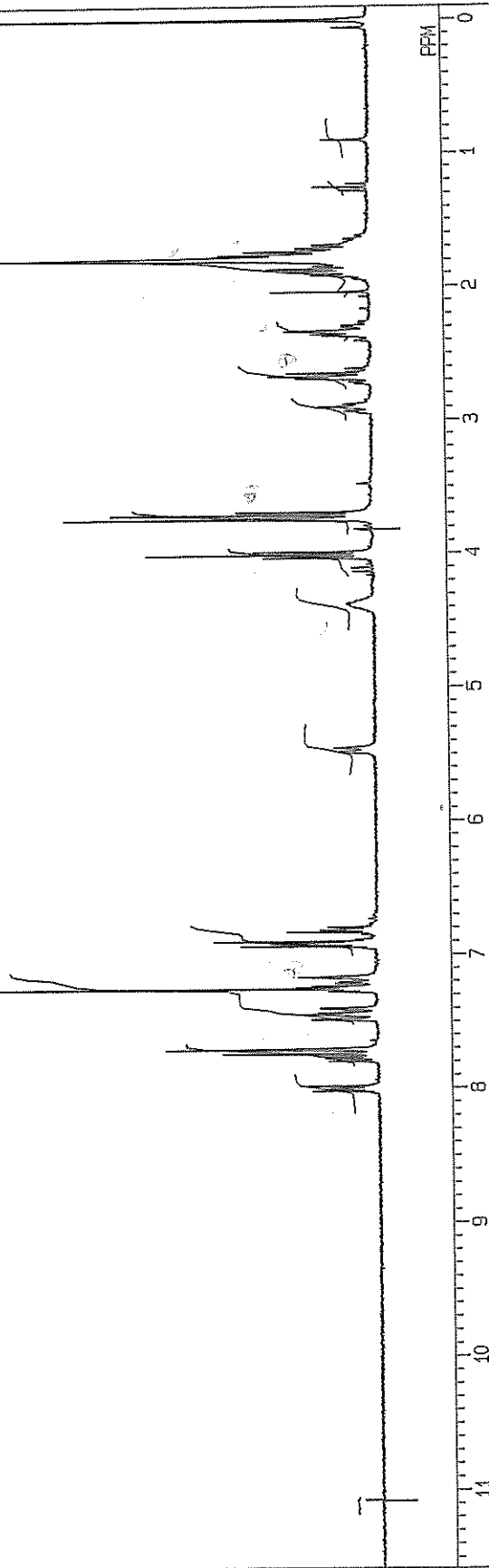
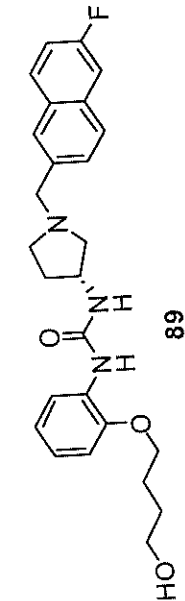
0.950
2.185
3.942

0.823

5.291
2.963

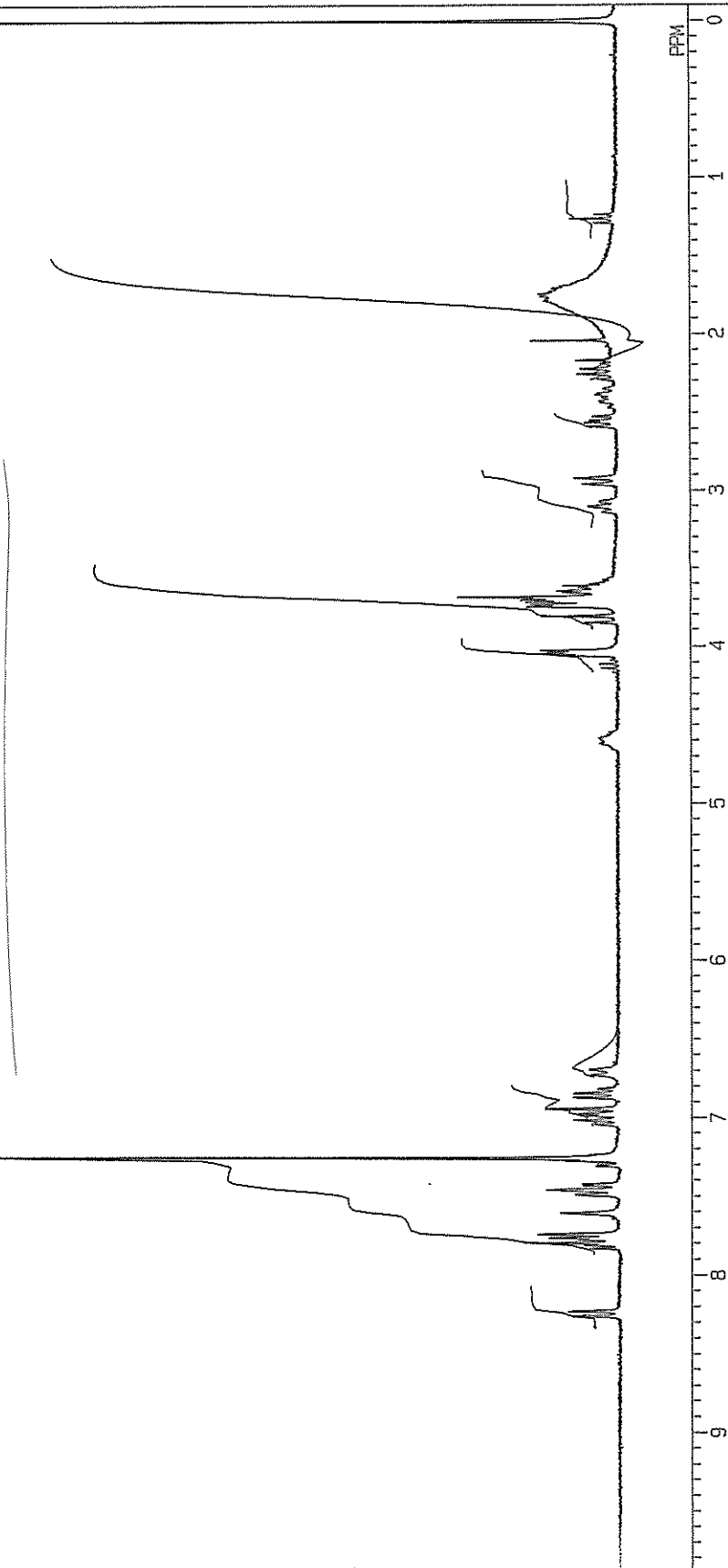
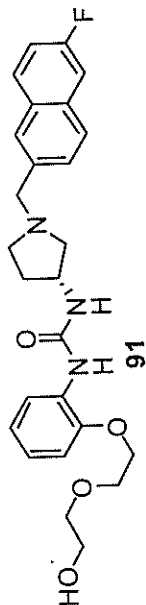
650.8
780.7

600' 0-



DFILE
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OFR 270.05 MHz
 OBSE 112.00 kHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 16
 ACQTM 3.031 sec
 PD 3.969 sec
 PW1 4.8 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 26.7 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.16 Hz
 RGAIN 26
 OPERATOR :

2.698 →
 29.706 →
 3.470 →
 -1.000 →
 5.580 →
 21.185 →
 4.676 →
 1.566 →
 22.981 →
 1.079 →



DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBERQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

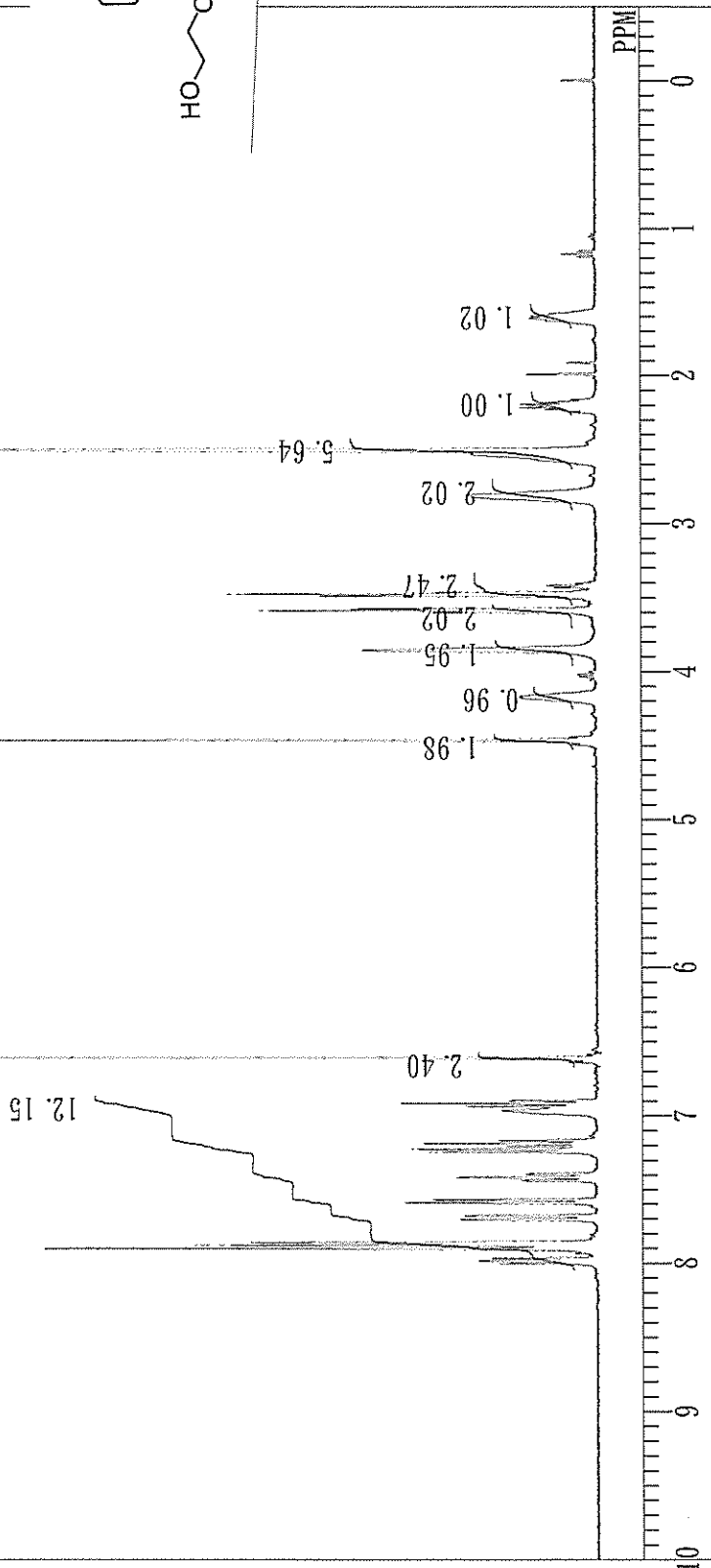
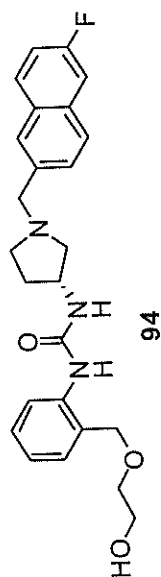
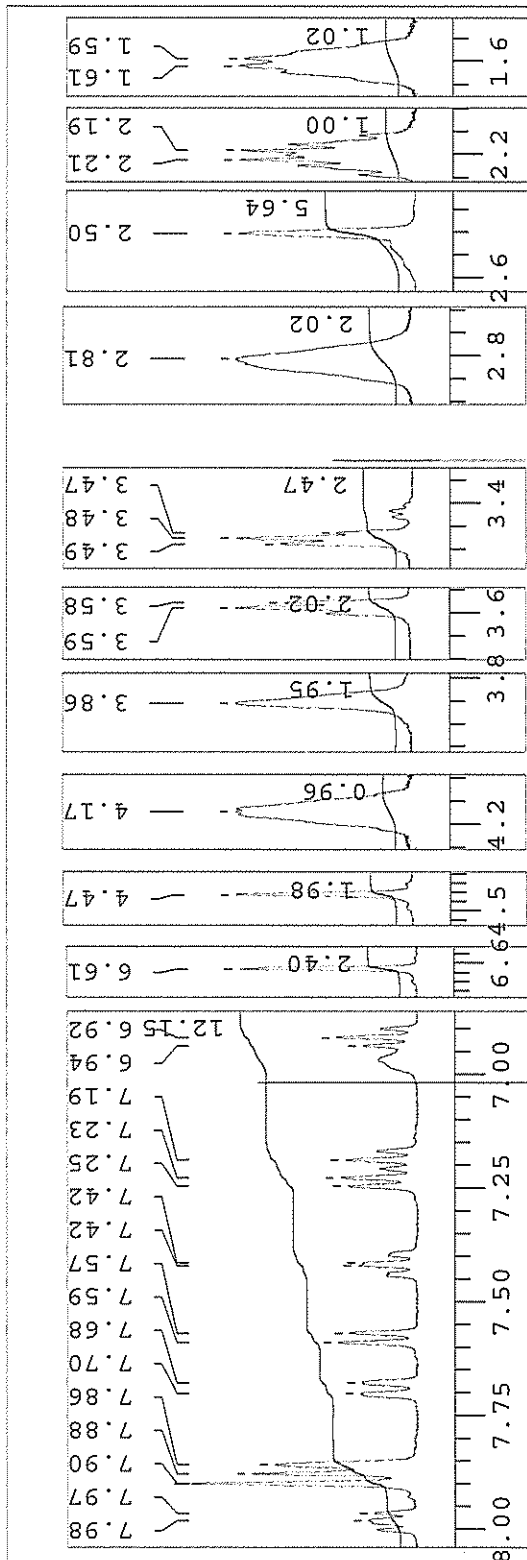
1H
NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 7992.01 Hz
 8
 4.1001 sec
 2.9000 sec
 6.00 usec

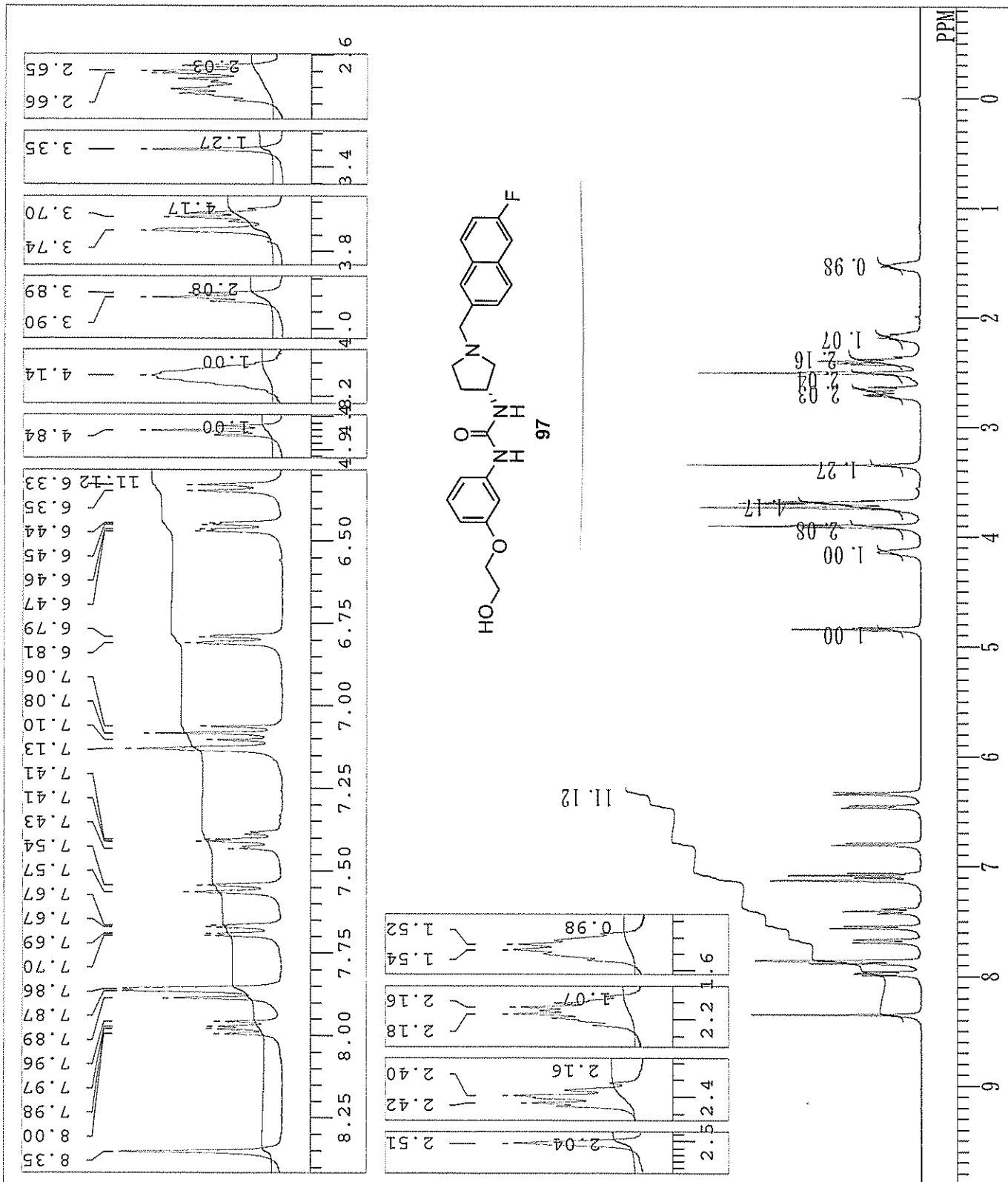
1H

DMSO

23.2 c
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 16



DF FILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.00 Hz
 POINT 32768
 FREQU 7992.01 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 4.1001 sec
 PD 2.9000 sec
 PW1 6.00 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.0 C
 SLVNT DMSO
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 15



Archive directory: /eng/ct/home/vmr1/vmr259/data

Sample directory:

File: F0000

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

GEINPT-300 "CPDPR"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 3.334 sec

Width 4799.2 Hz

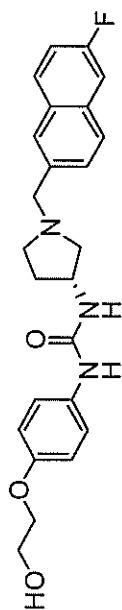
32 repetitions

OBSERVE HL 299.5510612 MHz

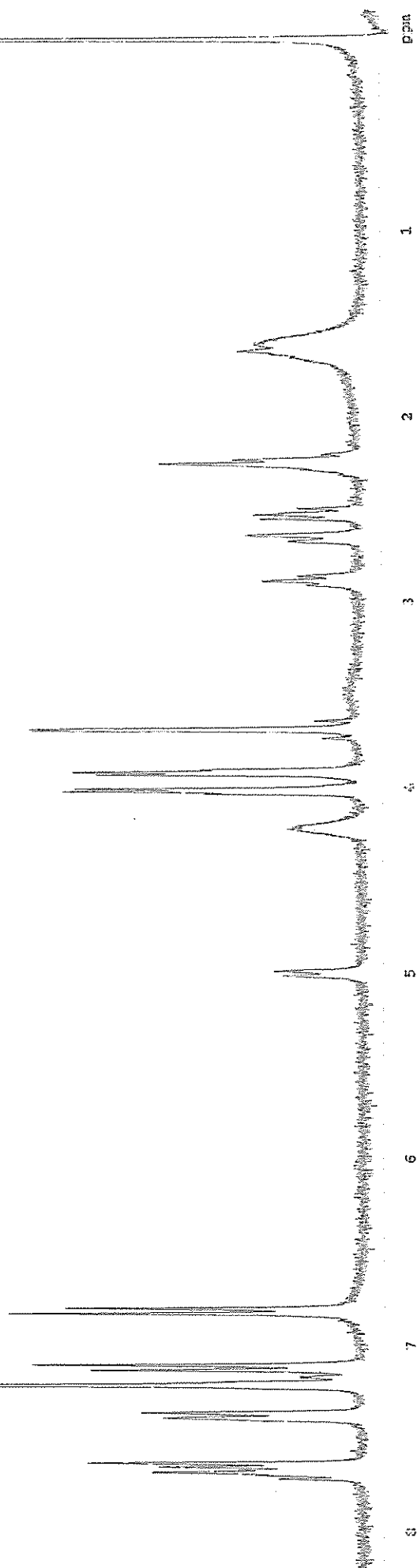
DATA PROCESSING

FT size 12768

Total time 2 min, 23 sec



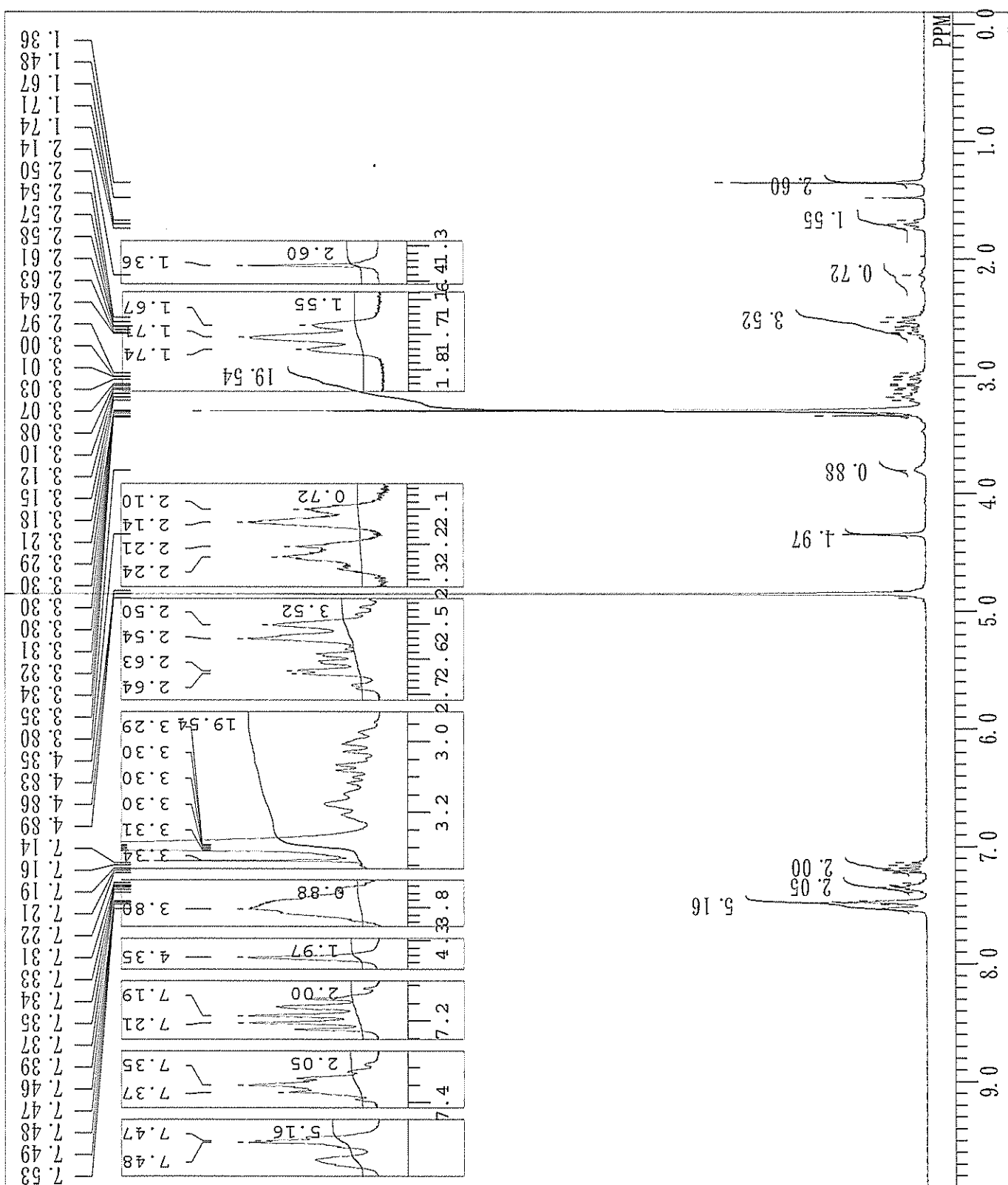
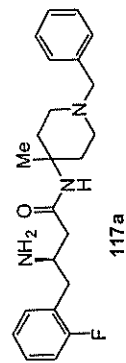
98



DFILE
COMNT
DATIM
OBNUC
EXMOD
OBFREQ
OBSET
OBFIN
POINT
FREQU
SCANS
ACQTM
PD
PW1
IRNUC
CTEMP
SLVNT
EXREF
BF
RGAIN

1H
NON
399.65 MHz
124.00 KHz
10500.00 Hz
32768
8000.00 Hz
32
4.0960 sec
2.9010 sec
6.80 usec
22.5 c
3.30 ppm
0.12 Hz
18

1H
CD3OD



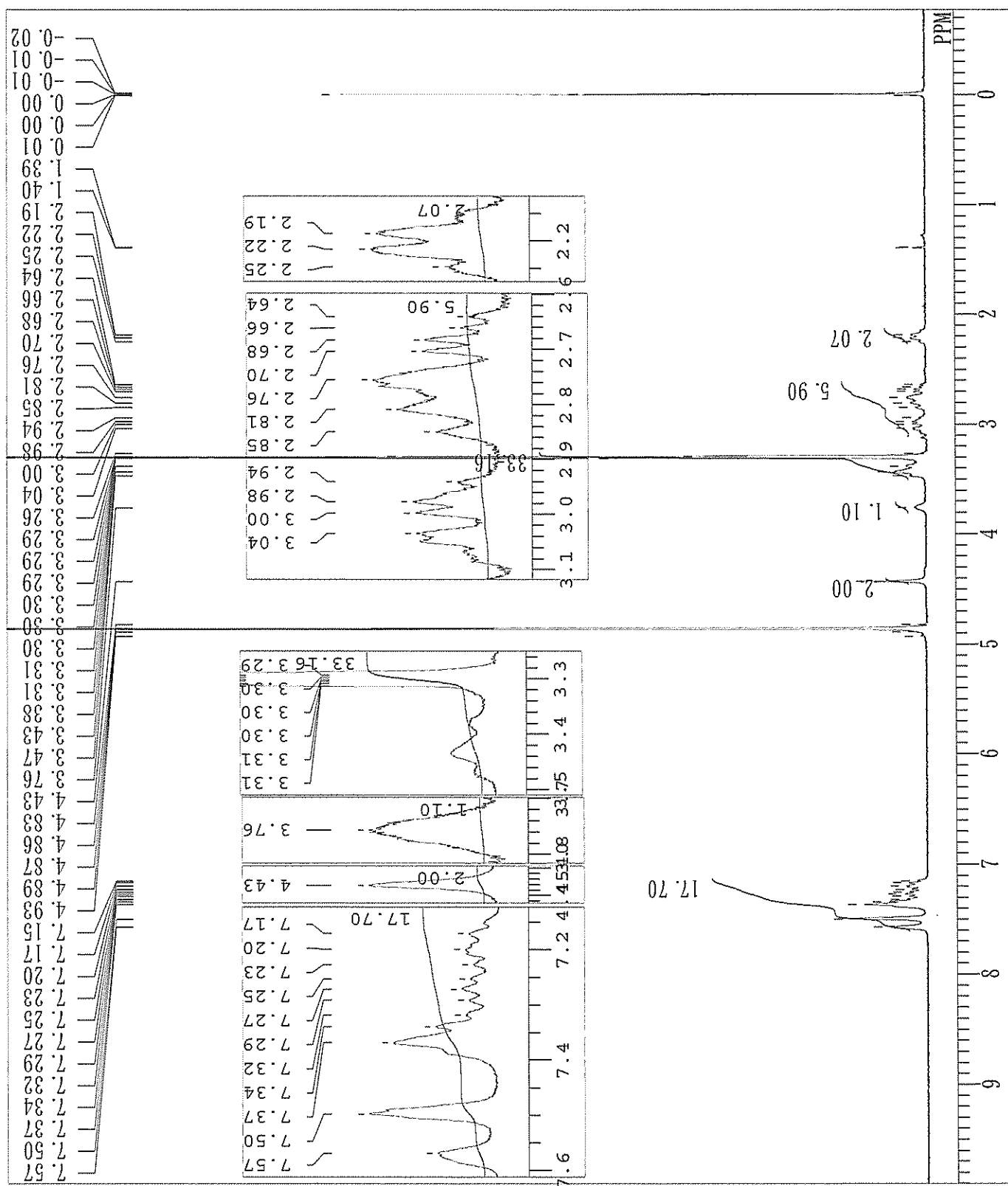
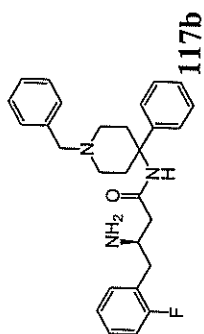
[illegible]

399.65	MHz
124.00	KHz
0500.00	Hz
32768	
7992.01	Hz

8	
4.1001	sec
2.9000	sec
6.00	usec

CD30D

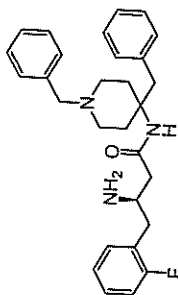
0.00 ppm
0.12 Hz
0.19



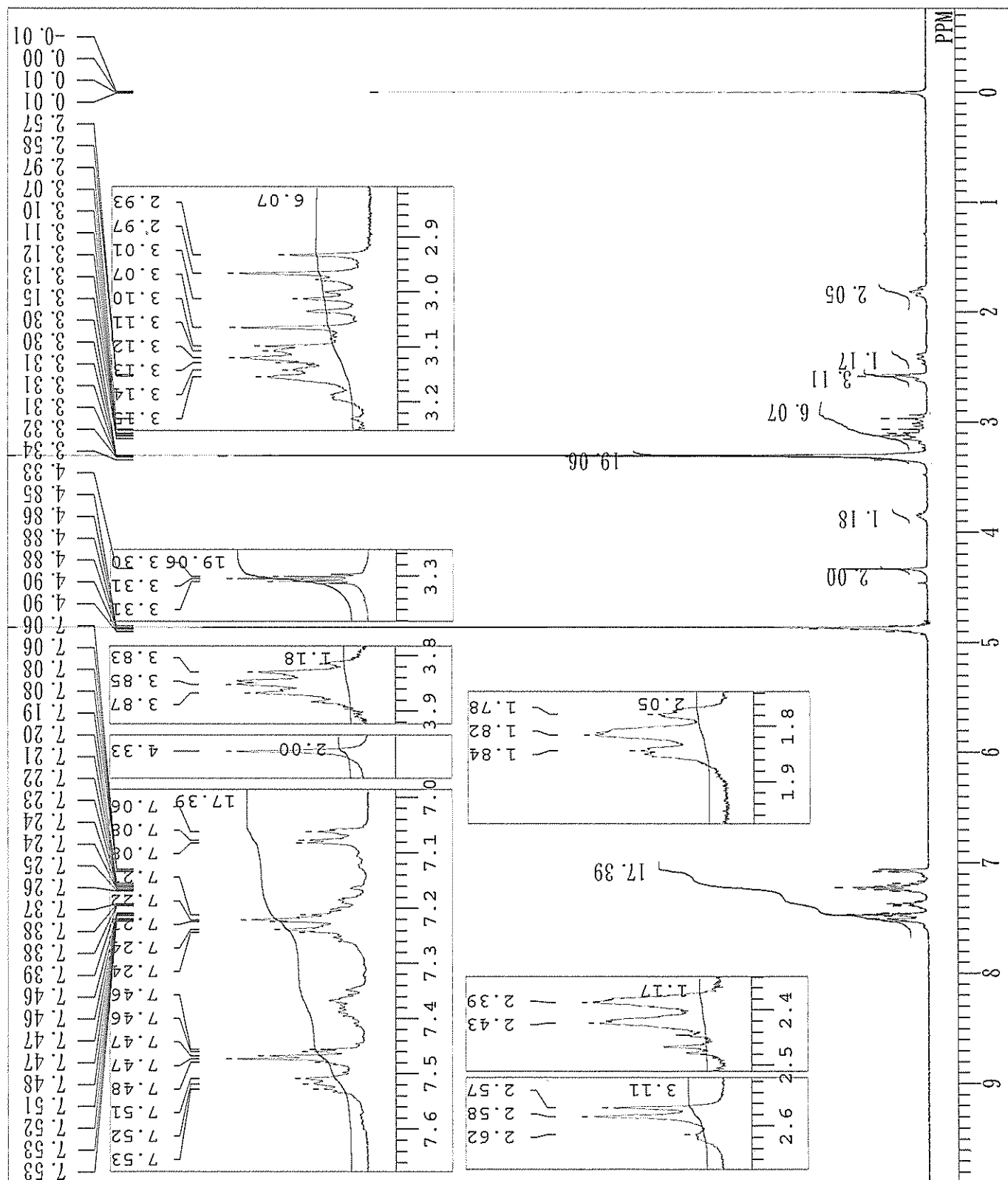
DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 7992.01 Hz
 8
 4.1001 sec
 2.9000 sec
 6.00 usec
 1H
 CD3OD
 23.6 c
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 19



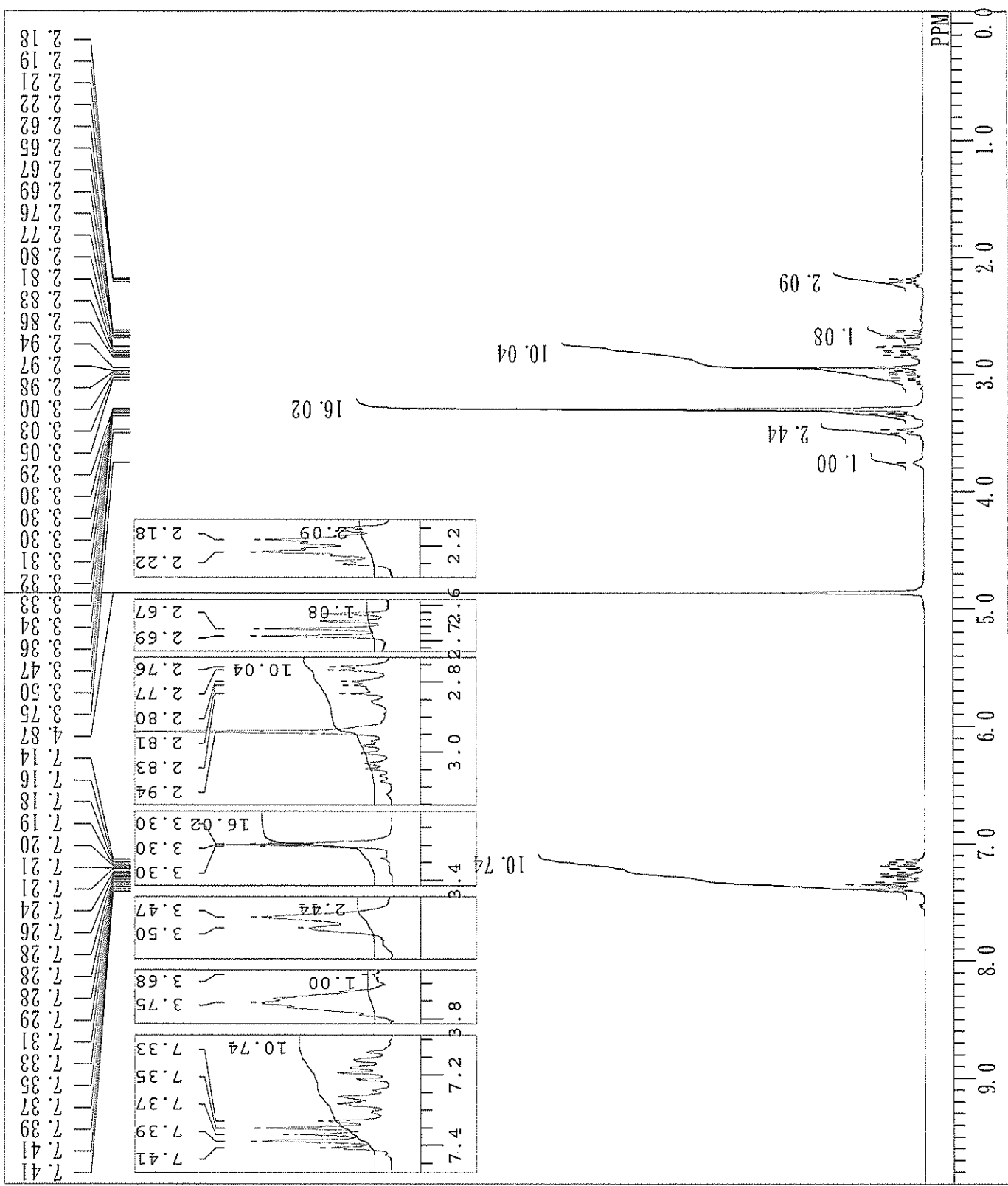
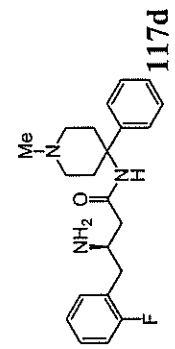
117c

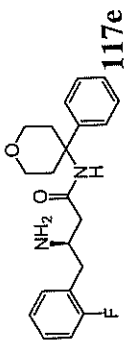


DFILE
 CONNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 8000.00 Hz
 32
 4.0960 sec
 2.9010 sec
 6.80 usec
 22.2 c
 CD3OD
 3.30 ppm
 0.12 Hz
 18

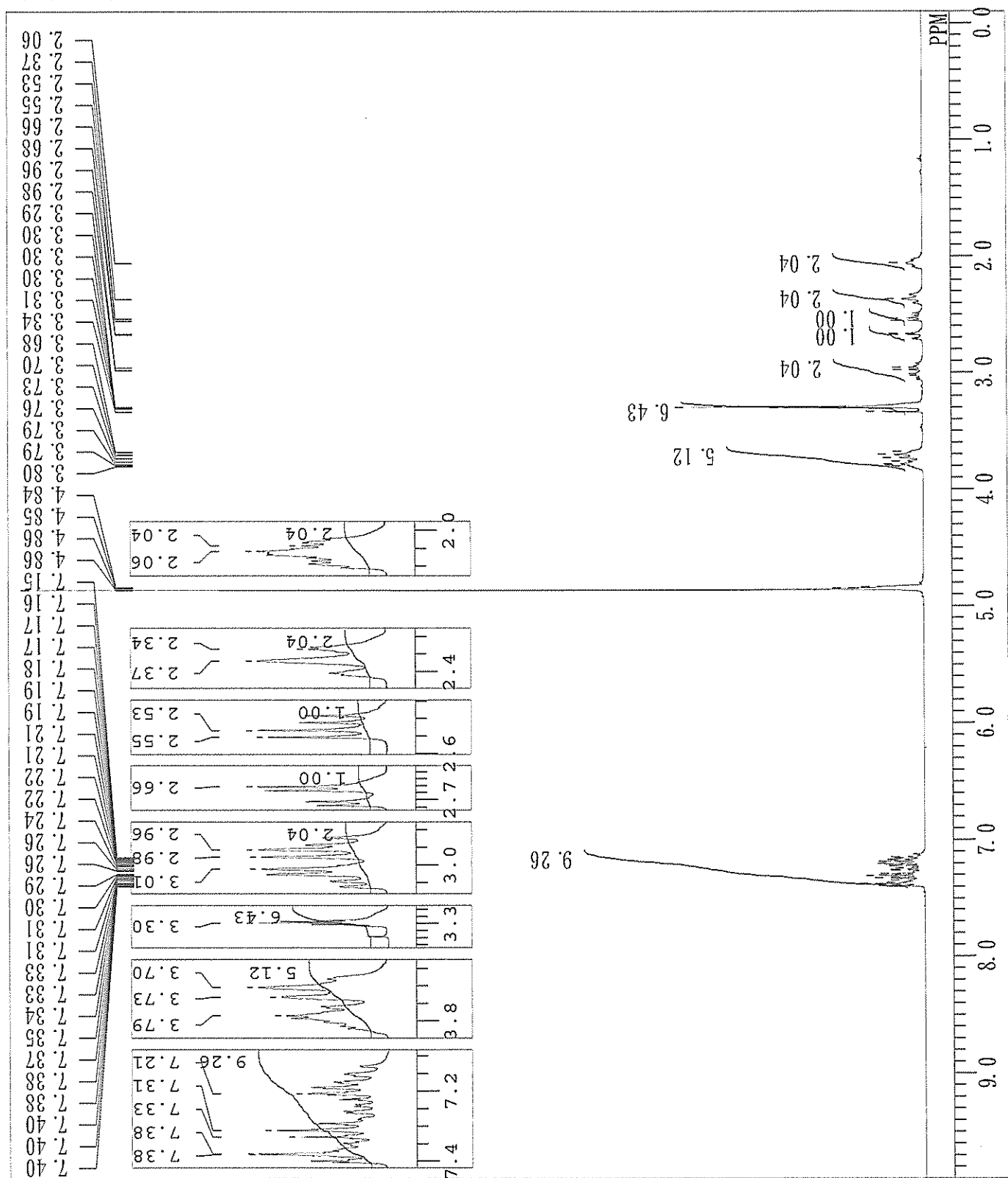




DFILE
CONNT
DATIM
OBNUC
EXMOD
OBFRO
OBFRO
OBFIN
POINT
FREQU
SCANS
ACQTM
PD
PWI
IRNUC
CTEMP
SLVNT
EXREF
BF
RGAIN

1H
NON

399.65 MHz
124.00 KHz
10500.00 Hz
32768
8000.00 Hz
32
4.0960 sec
2.9010 sec
6.80 usec
22.6 c
3.30 ppm
0.12 Hz
15

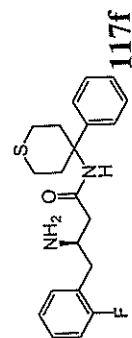
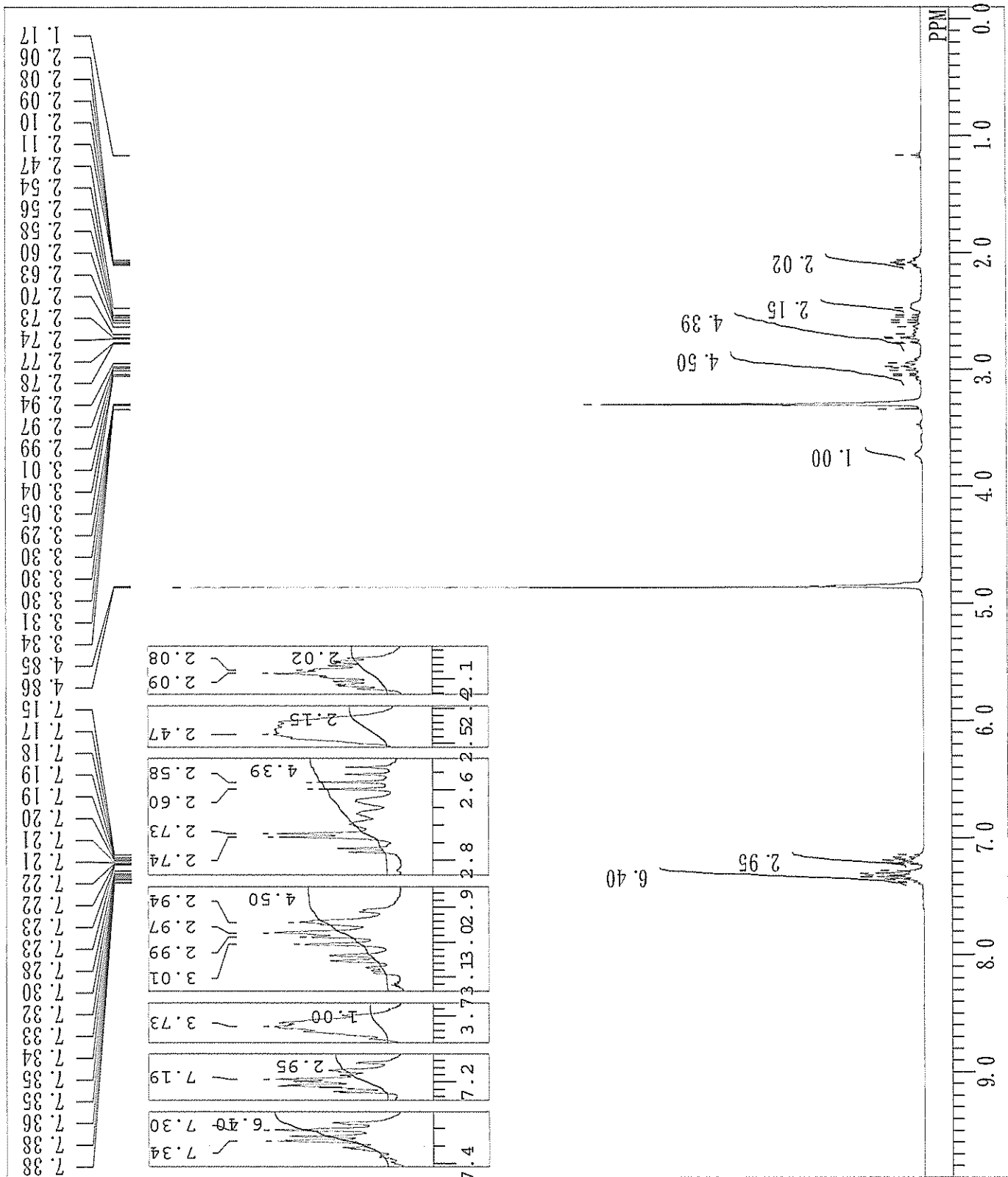


DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
 NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 8000.00 Hz
 64
 4.0960 sec
 2.9010 sec
 6.80 usec
 22.6 C
 3.30 ppm
 0.12 Hz
 18

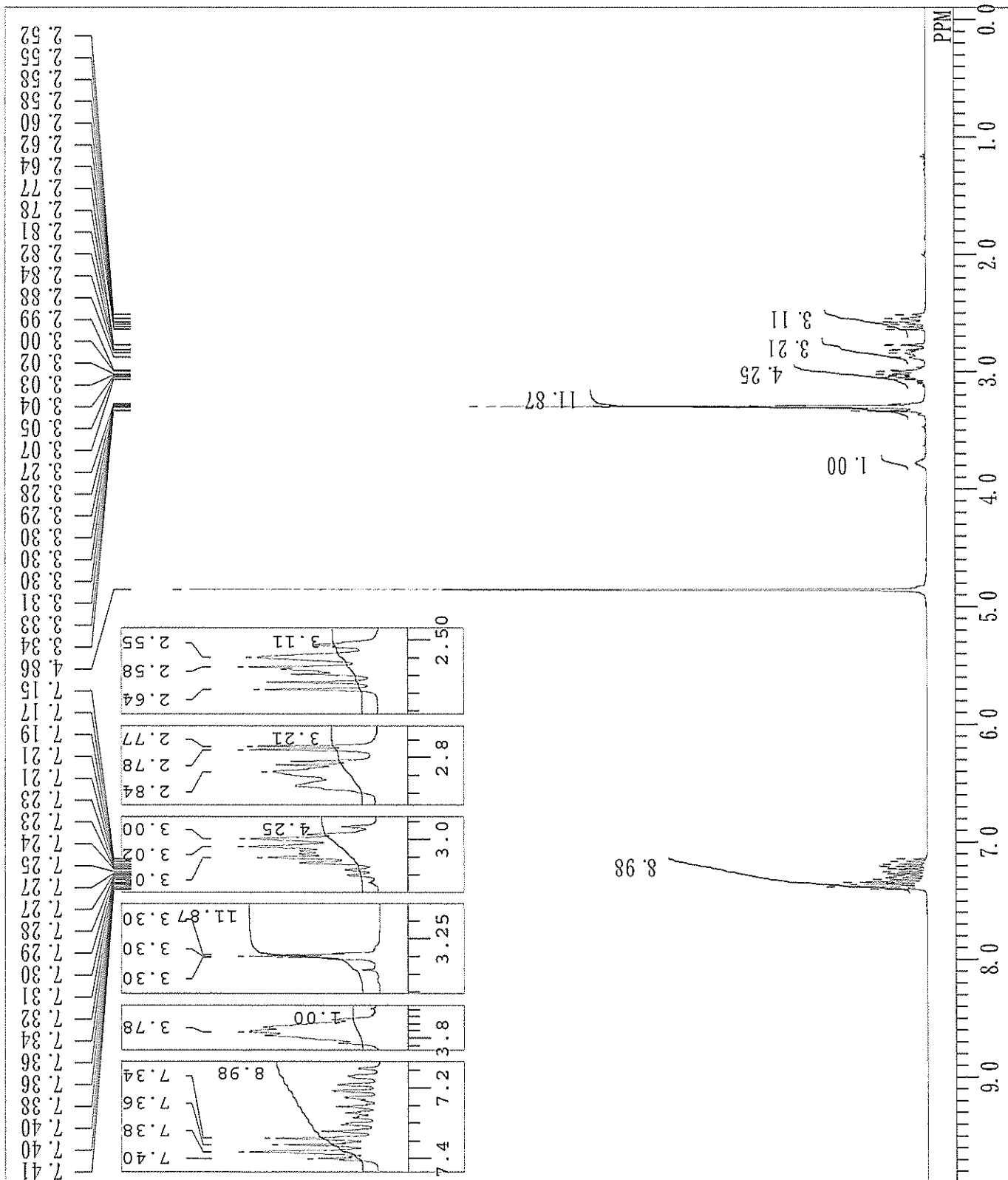
1H
 CD3OD



DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

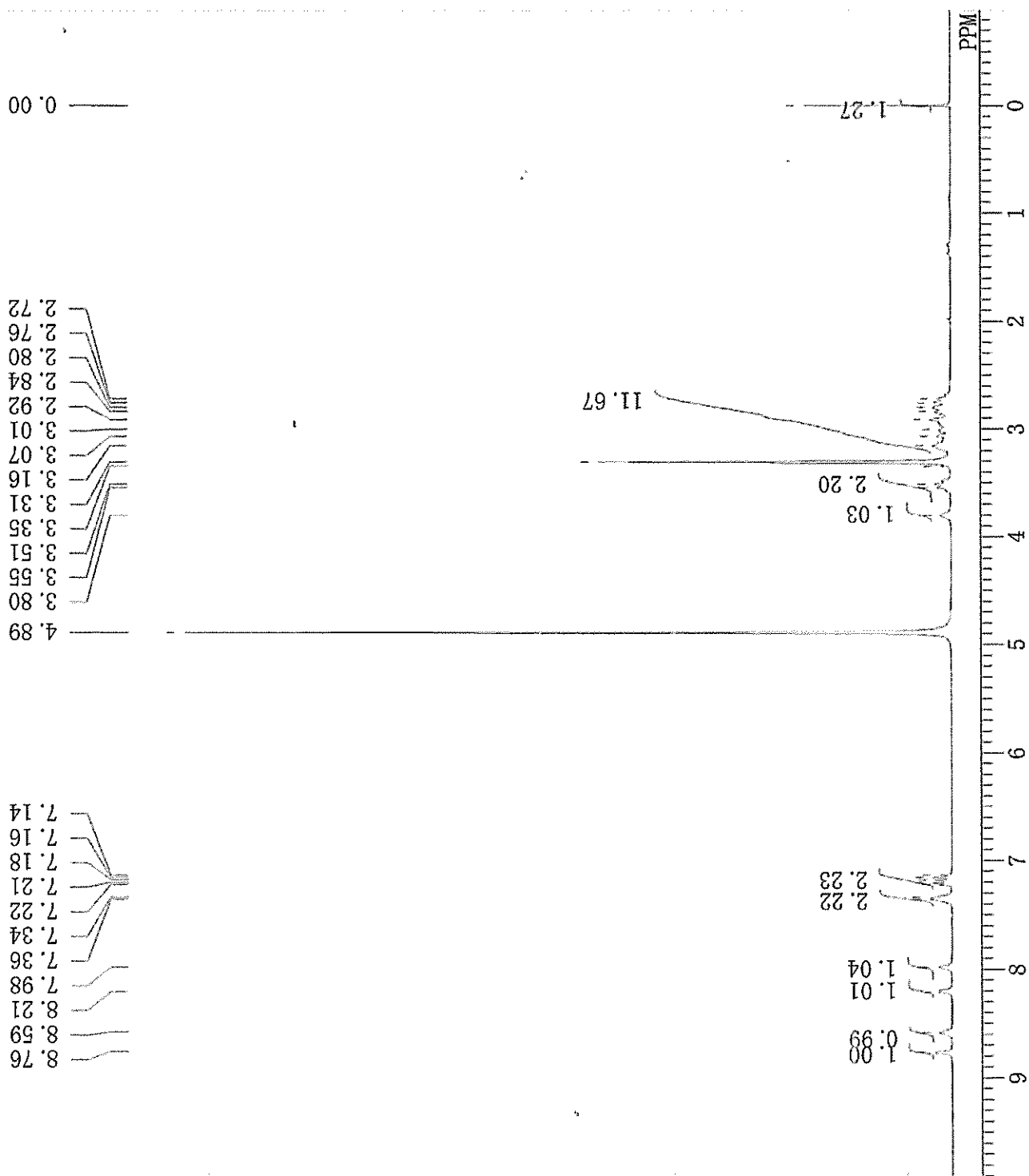
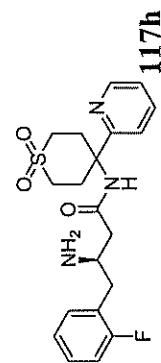
1H
 NON

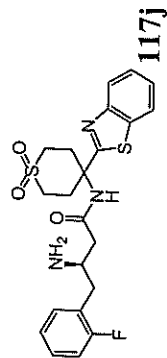
399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 8000.00 Hz
 64
 4.0960 sec
 2.9010 sec
 6.80 usec
 1H
 CD3OD
 22.2 C
 3.30 ppm
 0.12 Hz
 17



DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.00 Hz
 POINT 32768
 FREQU 8000.00 Hz
 SCANS 16
 ACQTM 4.0960 sec
 PD 2.9010 sec
 PW1 6.90 usec
 TRNUC 1H
 CTEMP 21.8 c
 SLVNT CD3OD
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 16

1H-NMR (CD3OD) δ :
 2.72-3.17 (11.7H, m),
 3.47-3.58 (2.2H, m),
 3.80 (1.0H, br s),
 7.14-7.22 (2.2H, m),
 7.31-7.40 (2.2H, m),
 7.98 (1.0H, br s),
 8.21 (1.0H, br s),
 8.59 (1.0H, br s),
 8.76 (1.0H, br s).



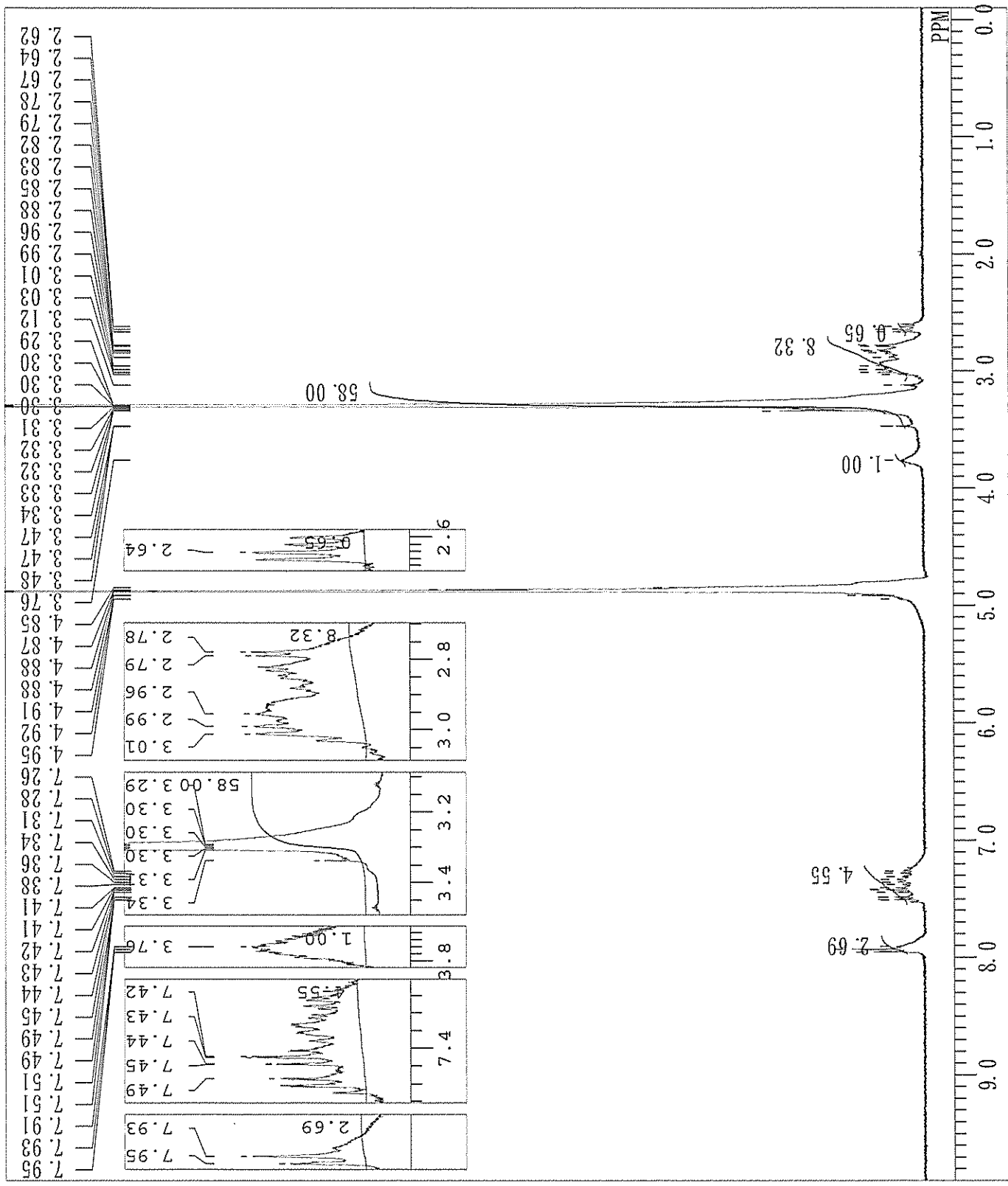
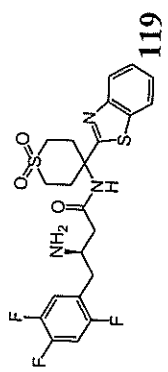


DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRO
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

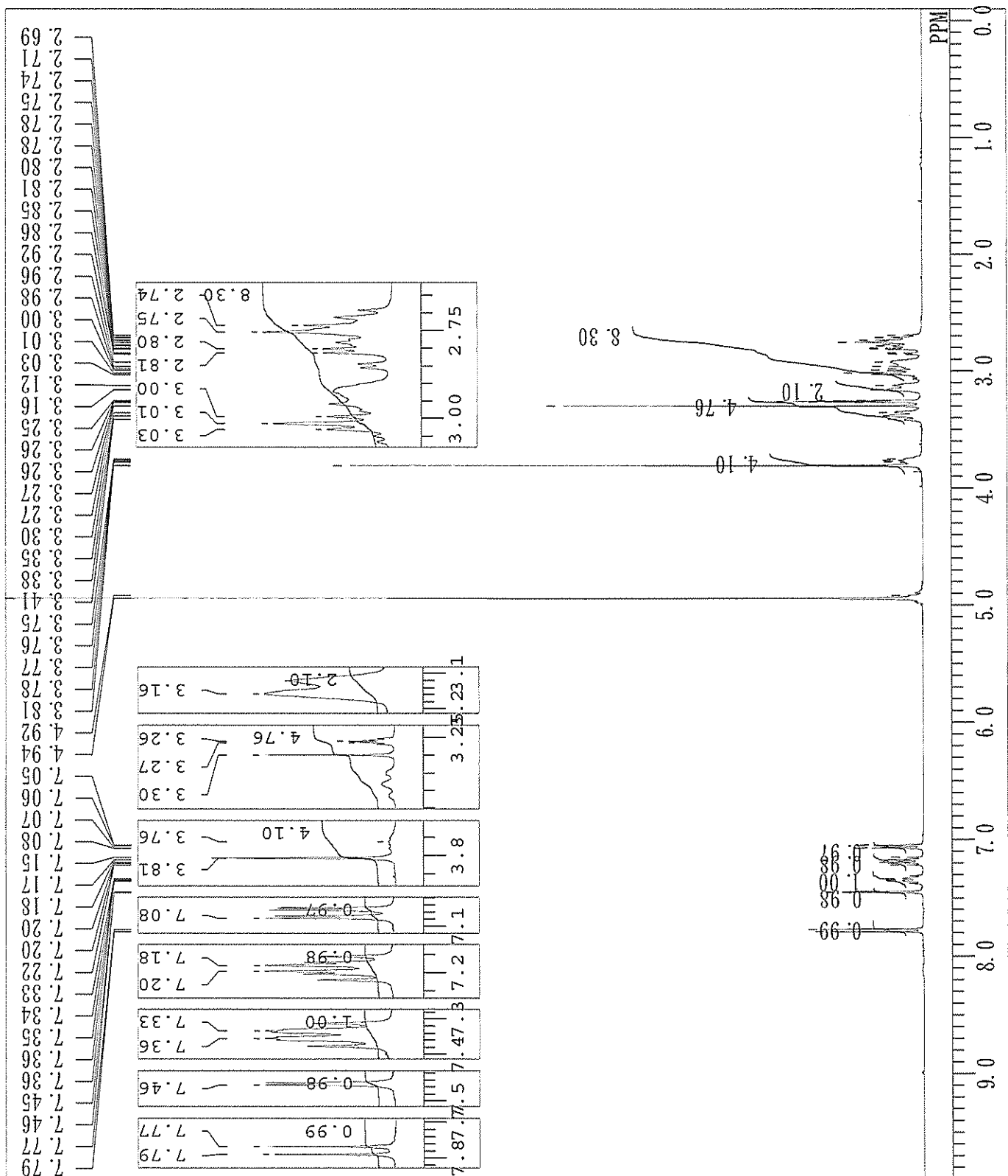
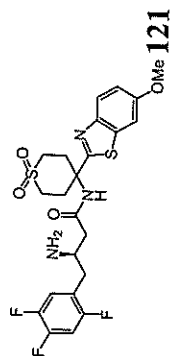
1H
 NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 8000.00 Hz
 32
 4.0960 sec
 2.9010 sec
 6.80 usec
 20.8 c
 3.30 ppm
 0.12 Hz
 20

1H
 CD3OD



DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.00 Hz
 POINT 32768
 FREQU 8000.00 Hz
 SCANS 32
 ACQTM 4.0960 sec
 PD 2.9010 sec
 PW1 7.00 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 22.3 C
 SLVNT CD3OD
 EXREF 3.30 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 12

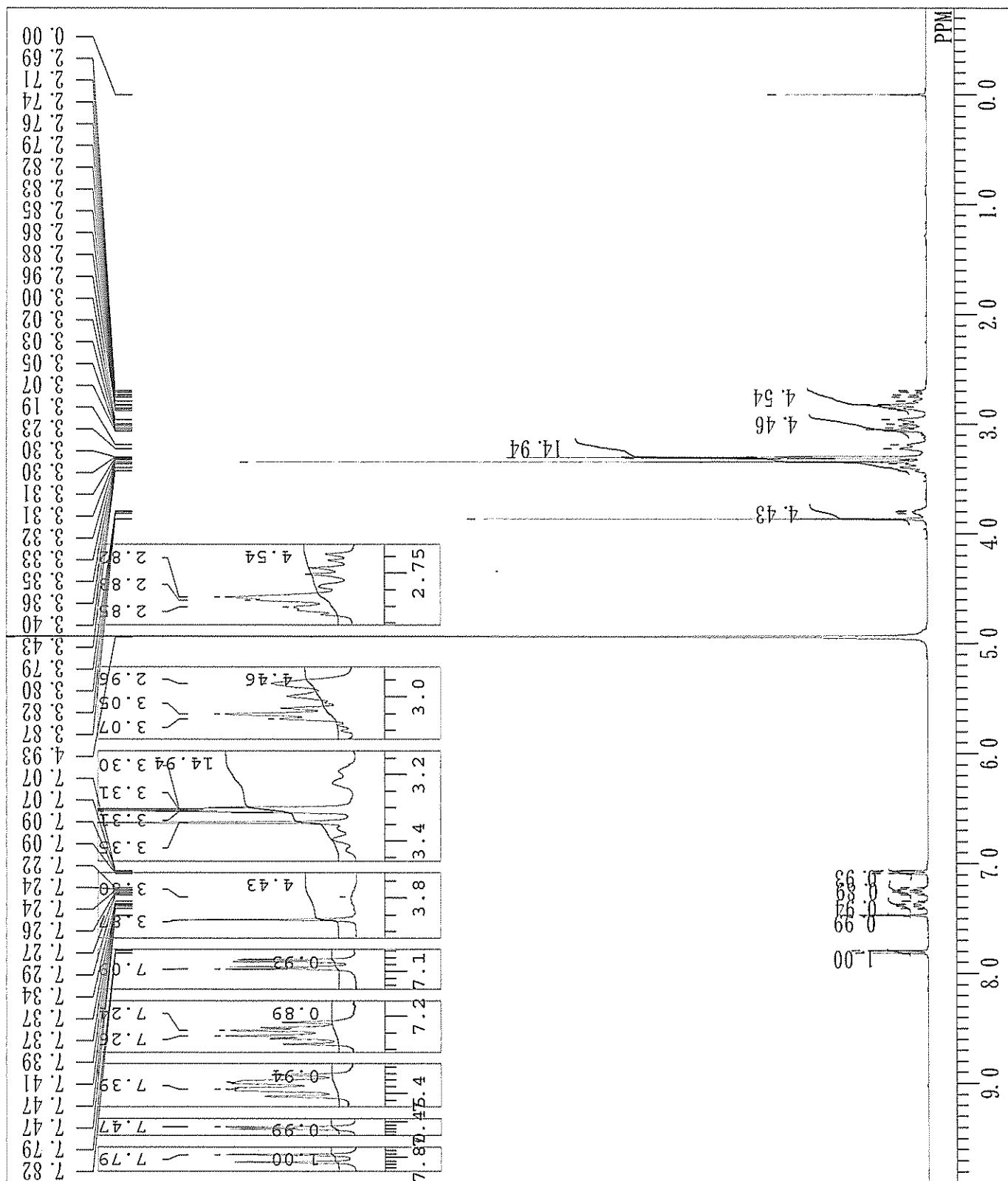
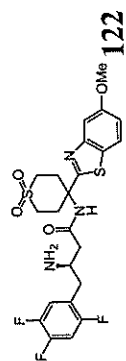


DFILE
 CONNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PWI
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
 NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 7992.01 Hz
 32
 4.1001 sec
 2.9000 sec
 6.90 usec
 22.6 C
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 14

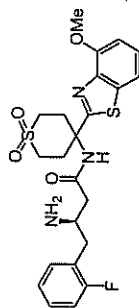
1H
 CD3OD



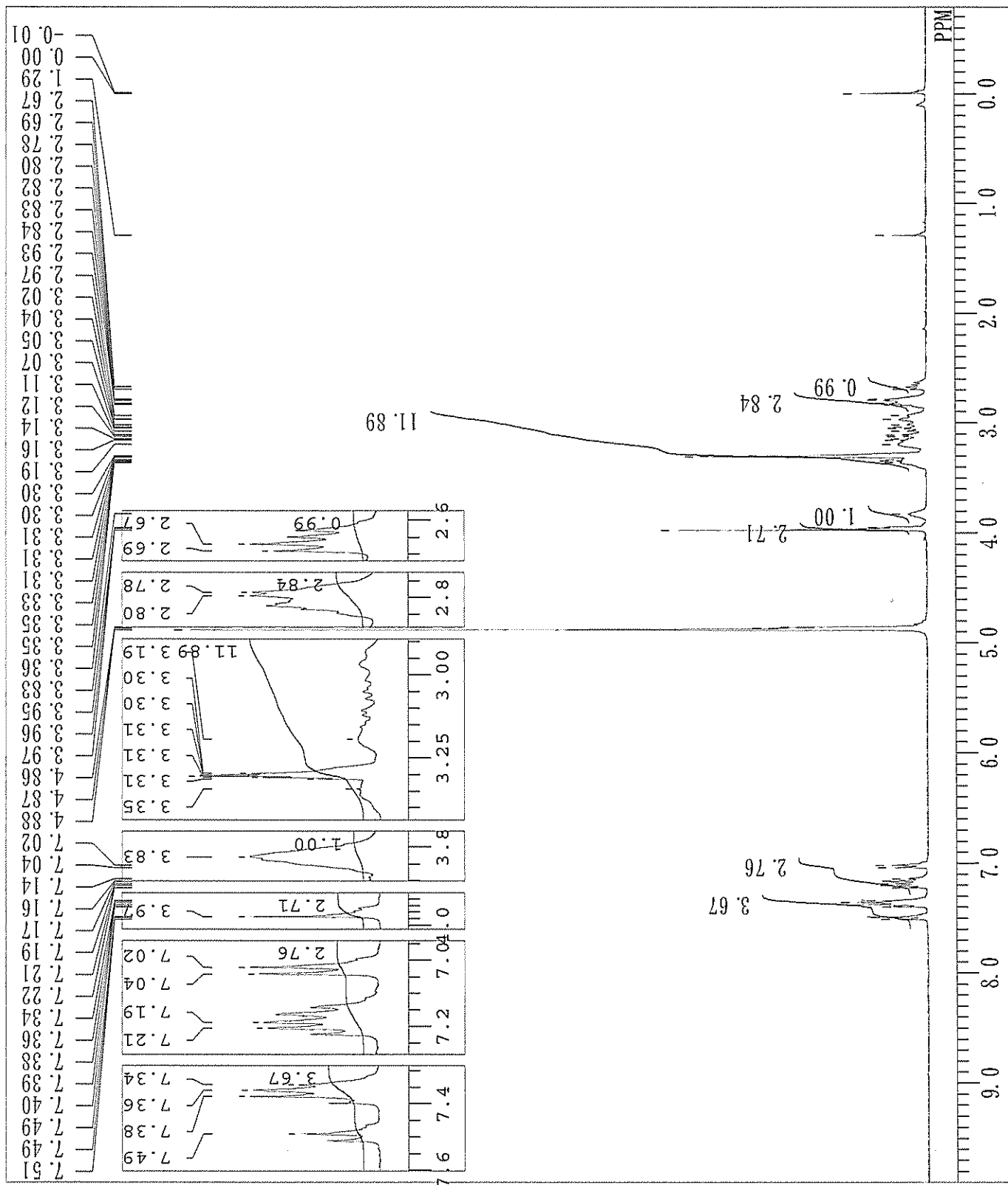
1.00
 0.99
 0.98
 0.97
 0.96
 0.95
 0.94
 0.93
 0.92
 0.91
 0.90
 0.89
 0.88
 0.87
 0.86
 0.85
 0.84
 0.83
 0.82
 0.81
 0.80
 0.79
 0.78
 0.77
 0.76
 0.75
 0.74
 0.73
 0.72
 0.71
 0.70
 0.69
 0.68
 0.67
 0.66
 0.65
 0.64
 0.63
 0.62
 0.61
 0.60
 0.59
 0.58
 0.57
 0.56
 0.55
 0.54
 0.53
 0.52
 0.51
 0.50
 0.49
 0.48
 0.47
 0.46
 0.45
 0.44
 0.43
 0.42
 0.41
 0.40
 0.39
 0.38
 0.37
 0.36
 0.35
 0.34
 0.33
 0.32
 0.31
 0.30
 0.29
 0.28
 0.27
 0.26
 0.25
 0.24
 0.23
 0.22
 0.21
 0.20
 0.19
 0.18
 0.17
 0.16
 0.15
 0.14
 0.13
 0.12
 0.11
 0.10
 0.09
 0.08
 0.07
 0.06
 0.05
 0.04
 0.03
 0.02
 0.01
 0.00

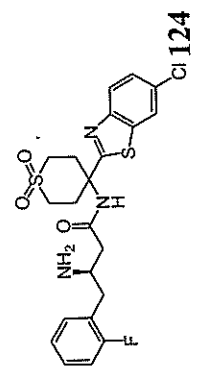


DFILF
 COMNT
 DATIM
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.00 Hz
 POINT 32768
 FREQU 8000.00 Hz
 SCANS 32
 ACQTM 4.0960 sec
 PD 2.9010 sec
 PW1 7.00 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 21.7 C
 SLVNT CD3OD
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 15



123





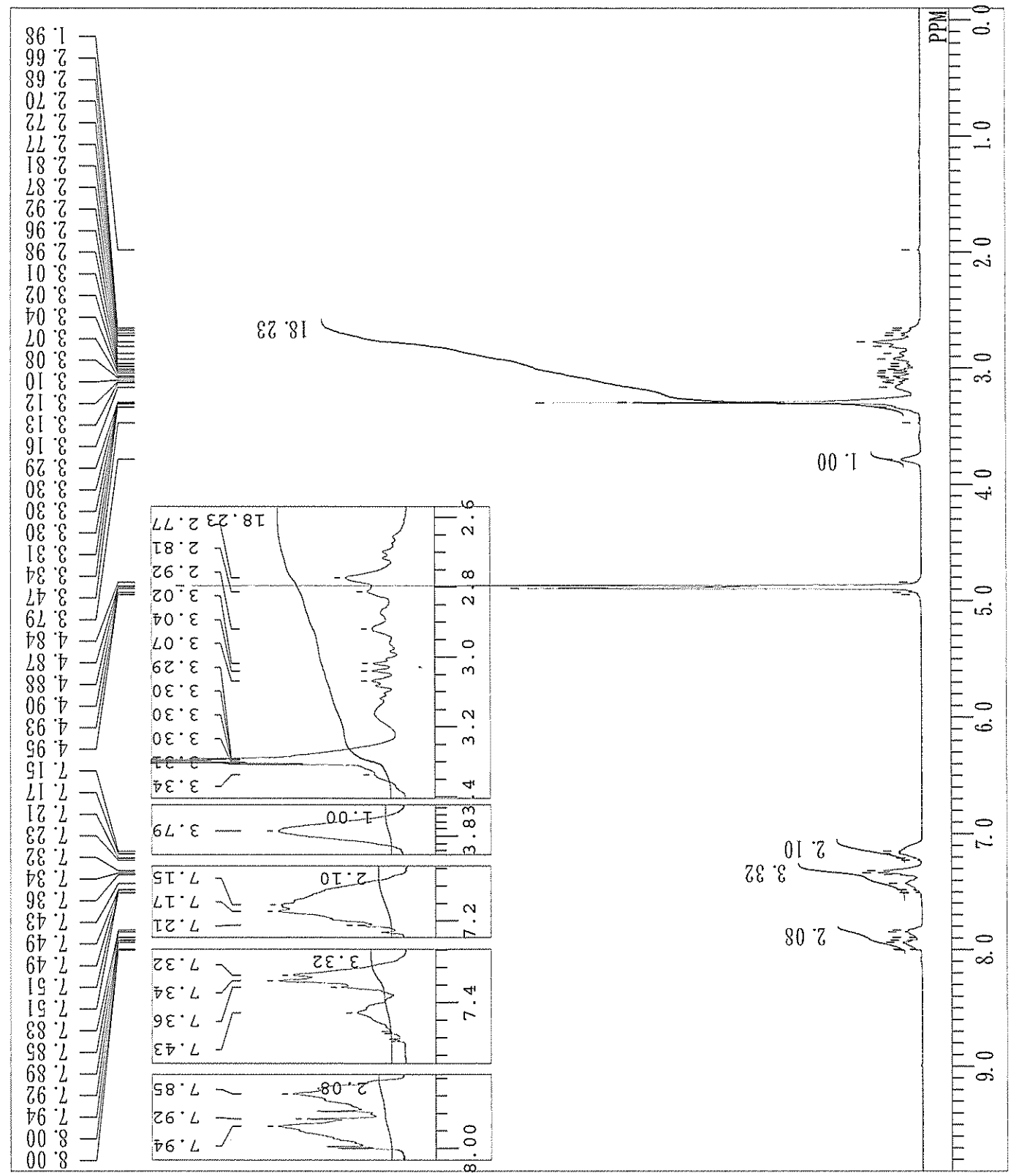
DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRO
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
NON

1H

CD3OD

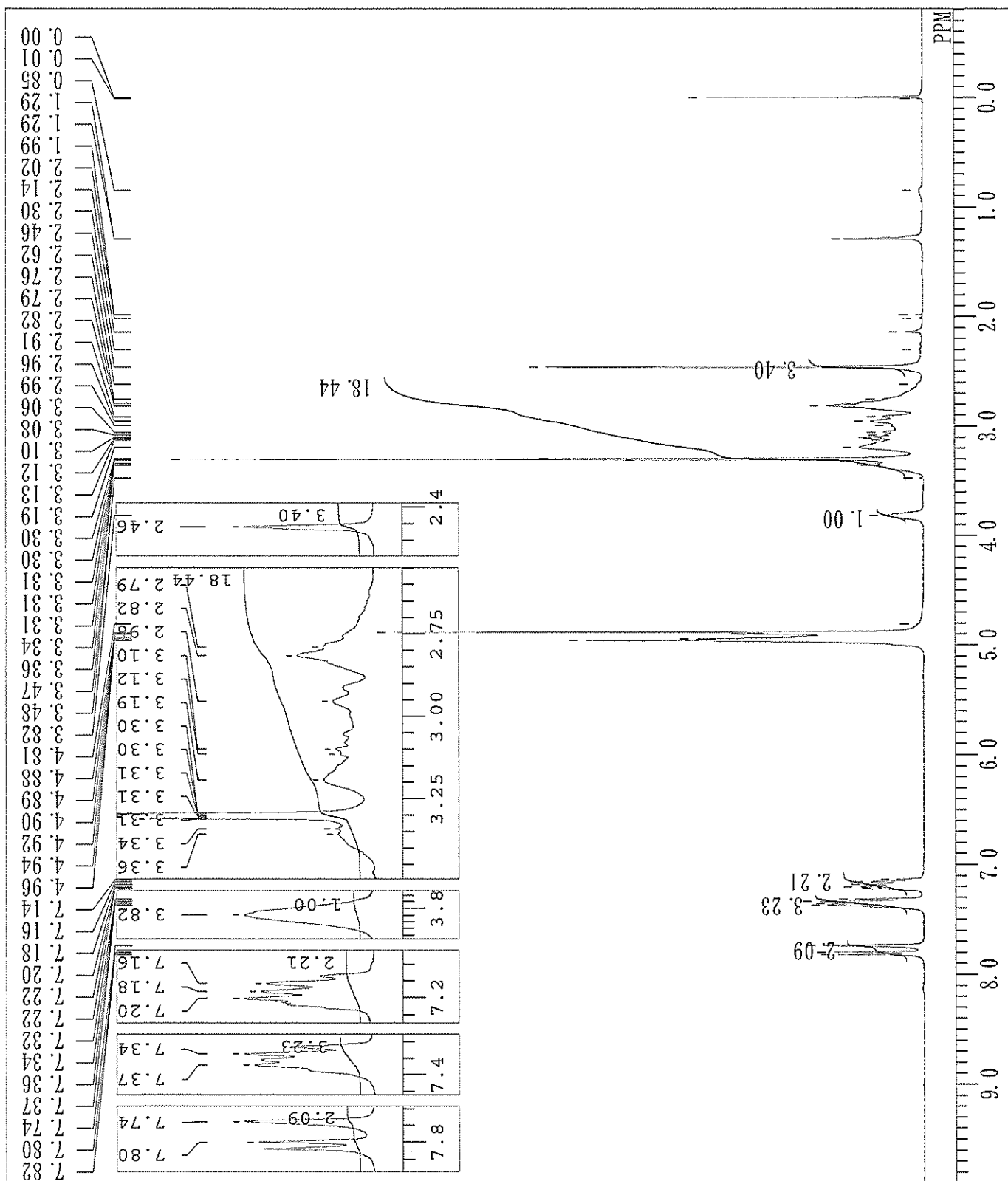
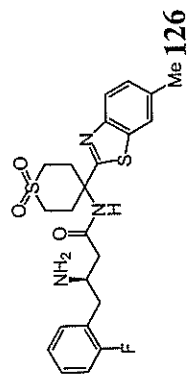
399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 8000.00 Hz
 32
 4.0960 sec
 2.9010 sec
 7.00 usec
 22.1 C
 3.30 ppm
 0.12 Hz
 16

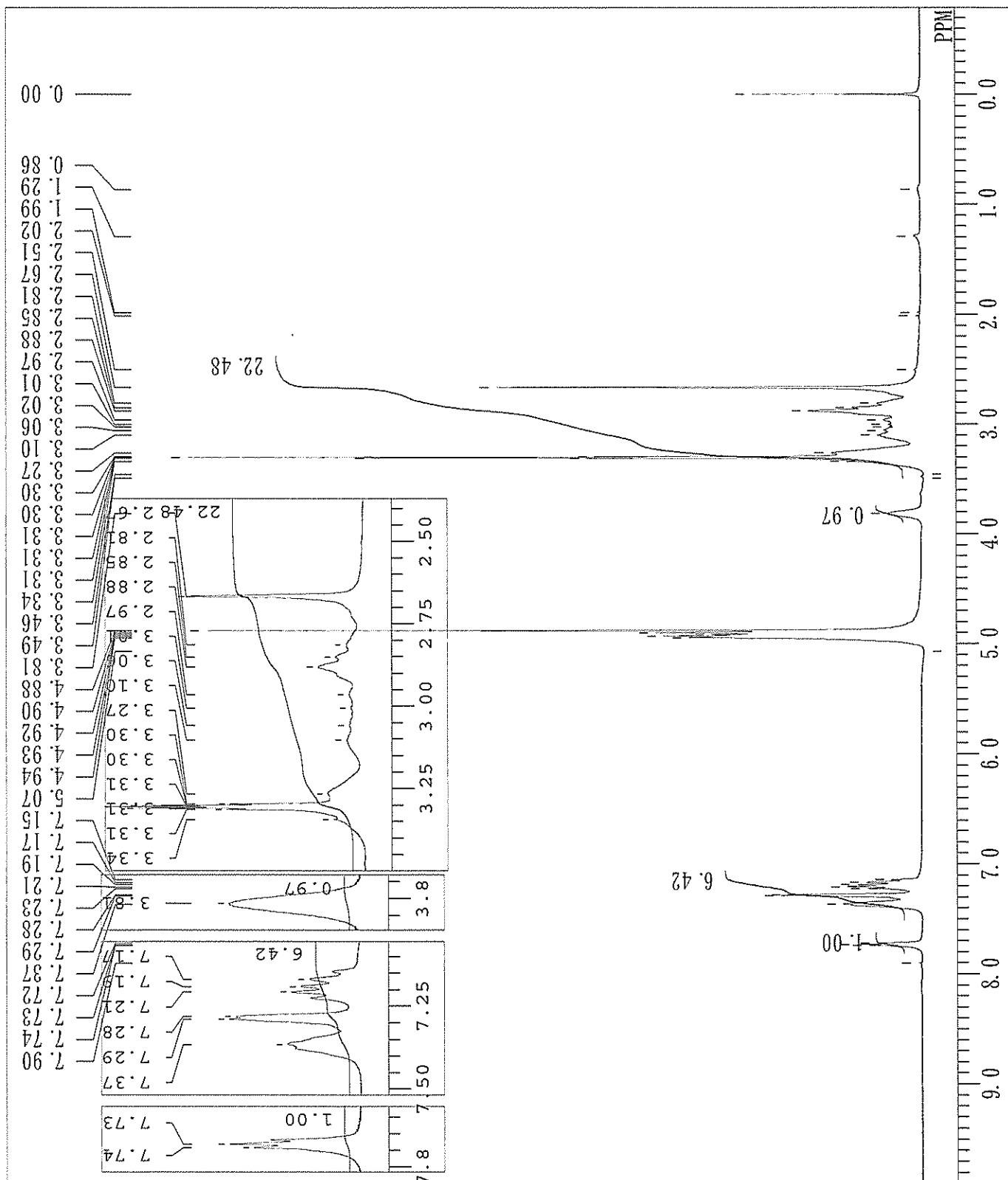
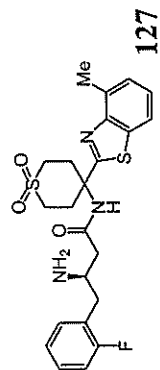


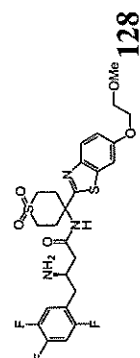
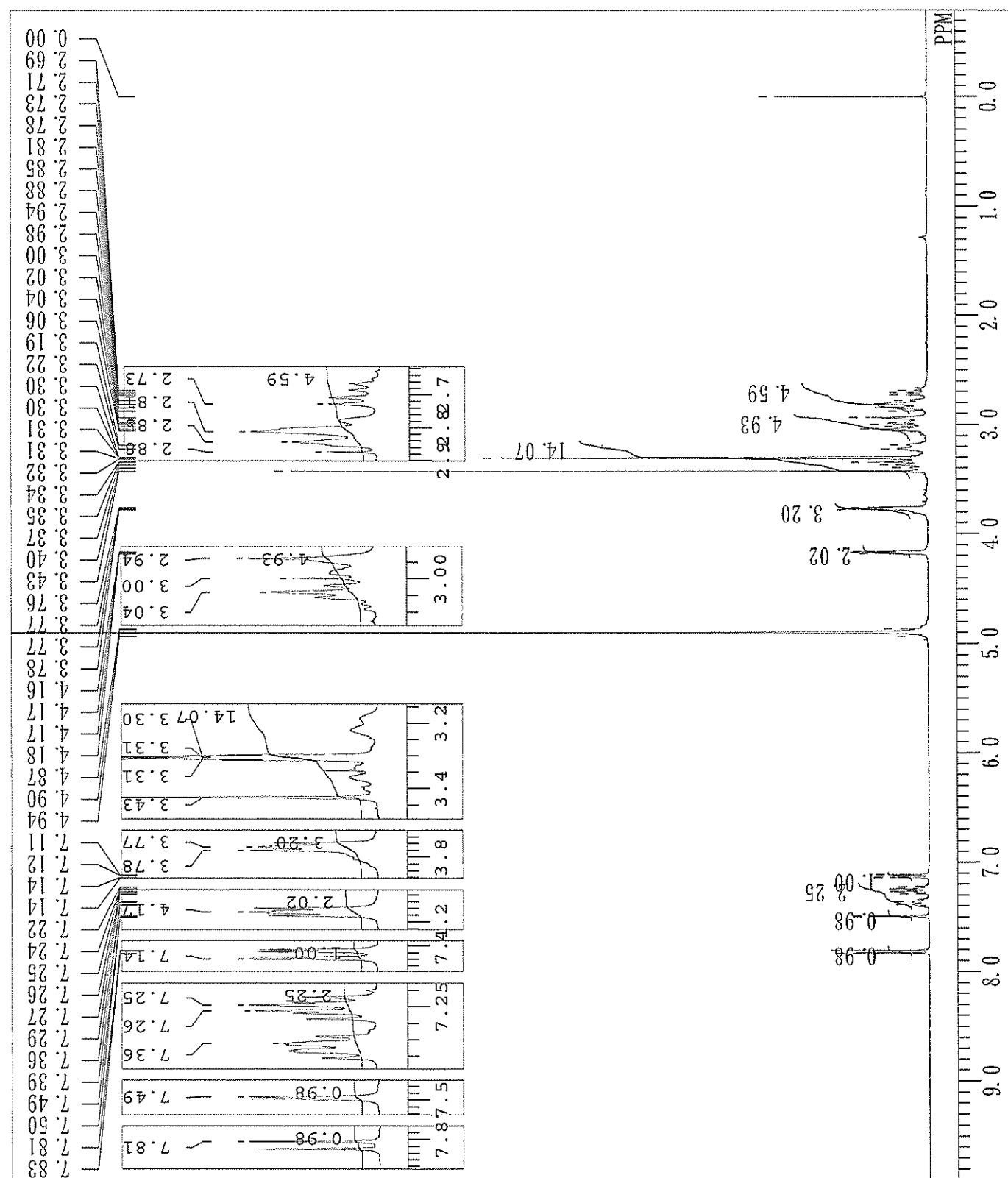
DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 8000.00 Hz
 32
 4.0960 sec
 2.9010 sec
 7.00 usec
 1H
 21.6 c
 CD3OD
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 15



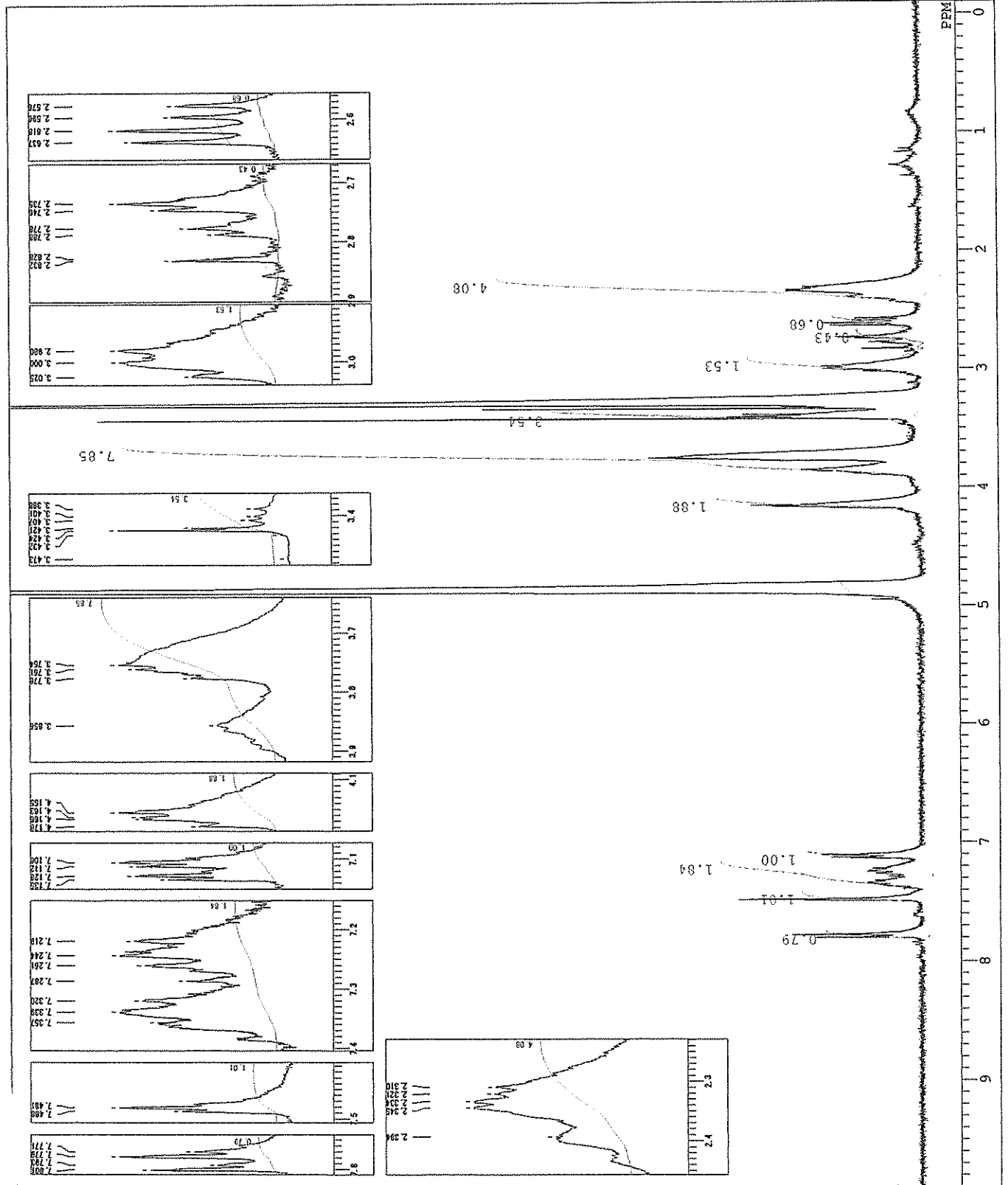
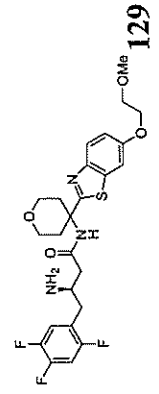
[illegible][illegible]

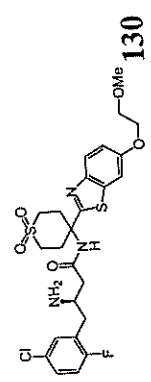


DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRO
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQIM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
 CD3OD
 3.30 ppm
 0.12 Hz
 16

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.0 Hz
 32768
 7992.0 Hz
 8
 4.100 sec
 2.900 sec
 6.2 us
 1H
 21.5 C
 3.30 ppm
 0.12 Hz
 16

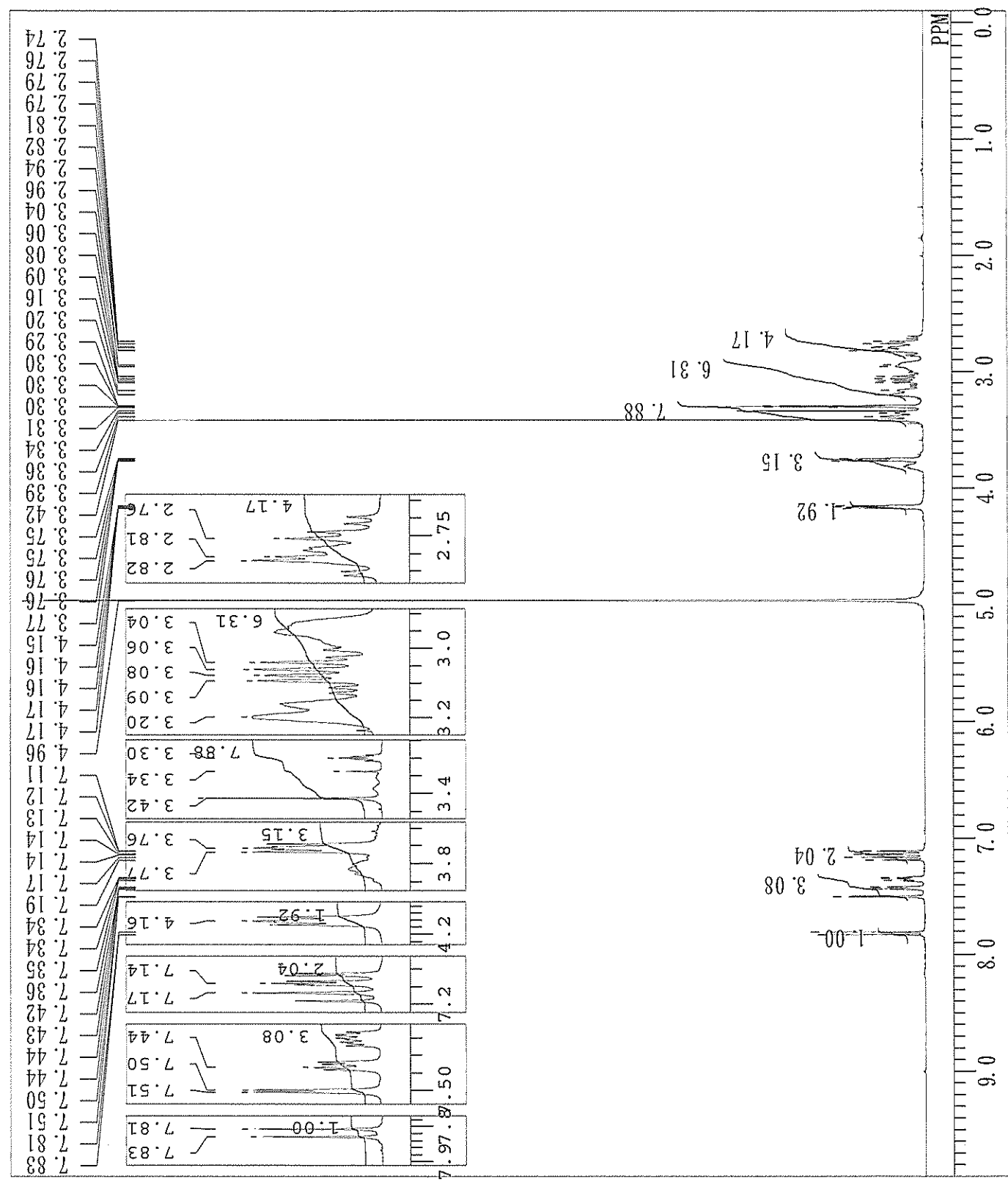




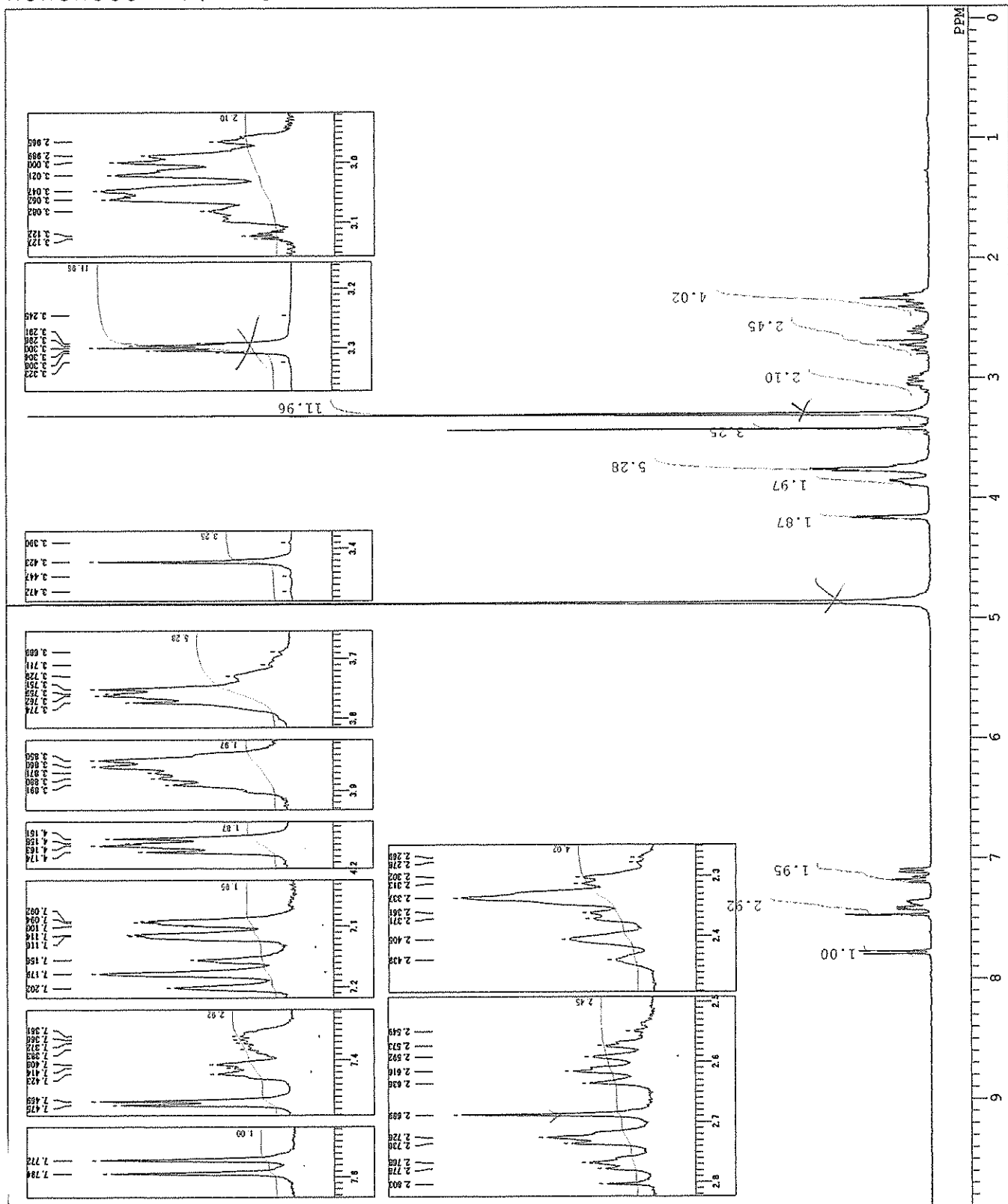
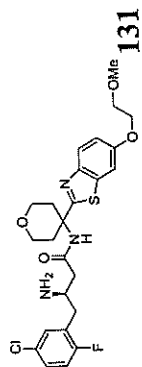
DFIL
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFREQ
 OBSSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
 NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 7992.01 Hz
 32
 4.1001 sec
 2.9000 sec
 6.20 usec
 21.7 c
 CD3OD
 3.30 ppm
 0.12 Hz
 12



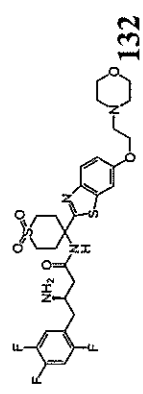
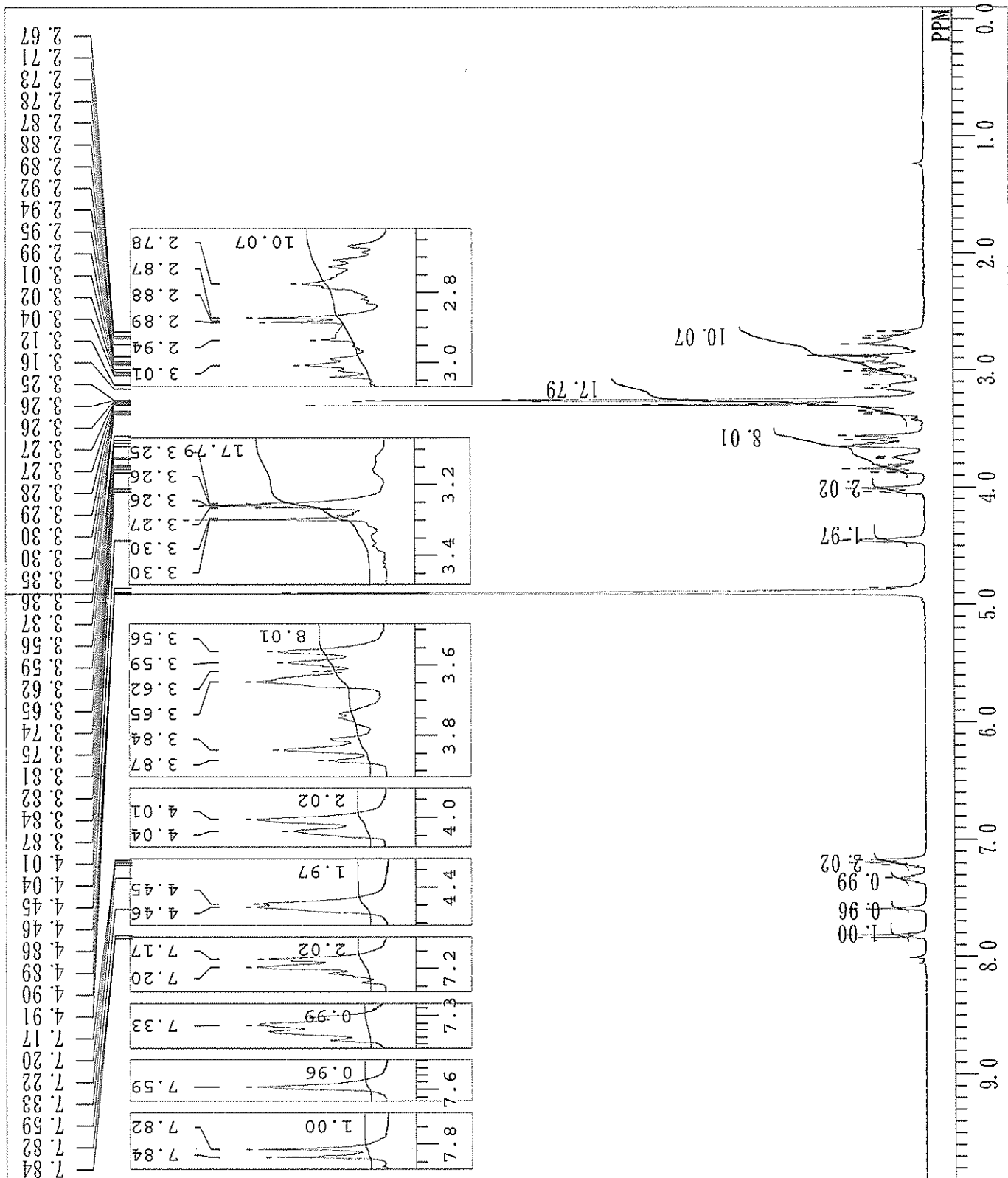
DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 7992.0 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 4.100 sec
 PD 2.900 sec
 FW1 6.2 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 21.7 C
 SLVNT CD3OD
 EXREF 3.30 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 16



DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 7992.01 Hz
 16
 4.1001 sec
 2.9000 sec
 6.20 usec
 1H
 21.1 c
 CD3OD
 3.30 ppm
 0.12 Hz
 14



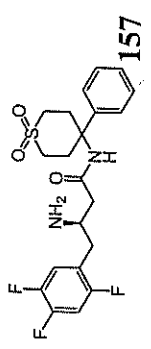
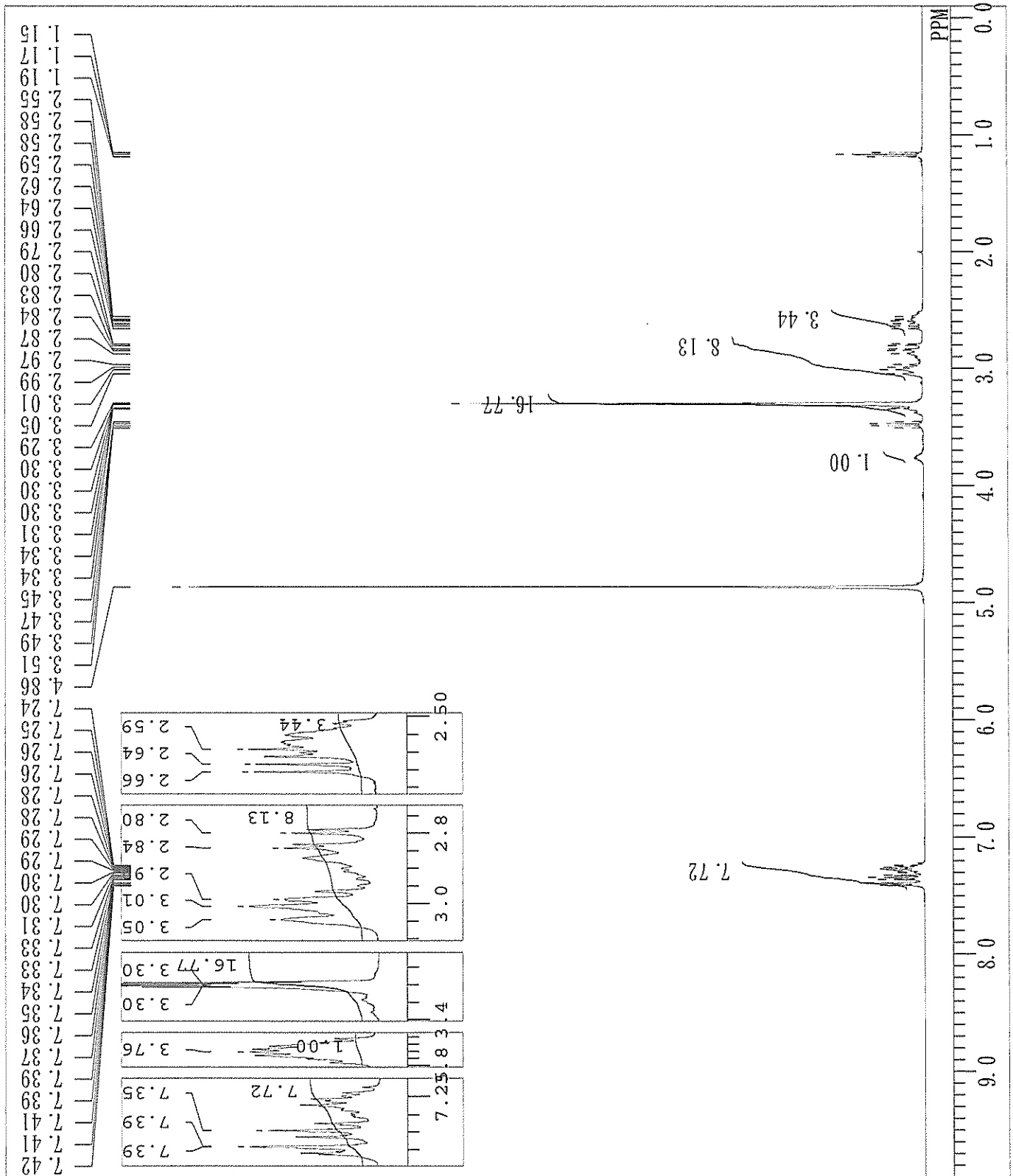
DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
NON

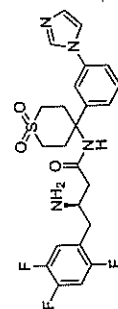
399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 8000.00 Hz
 64
 4.0960 sec
 2.9010 sec
 6.80 usec
 22.5 c
 3.30 ppm
 0.12 Hz
 18

1H

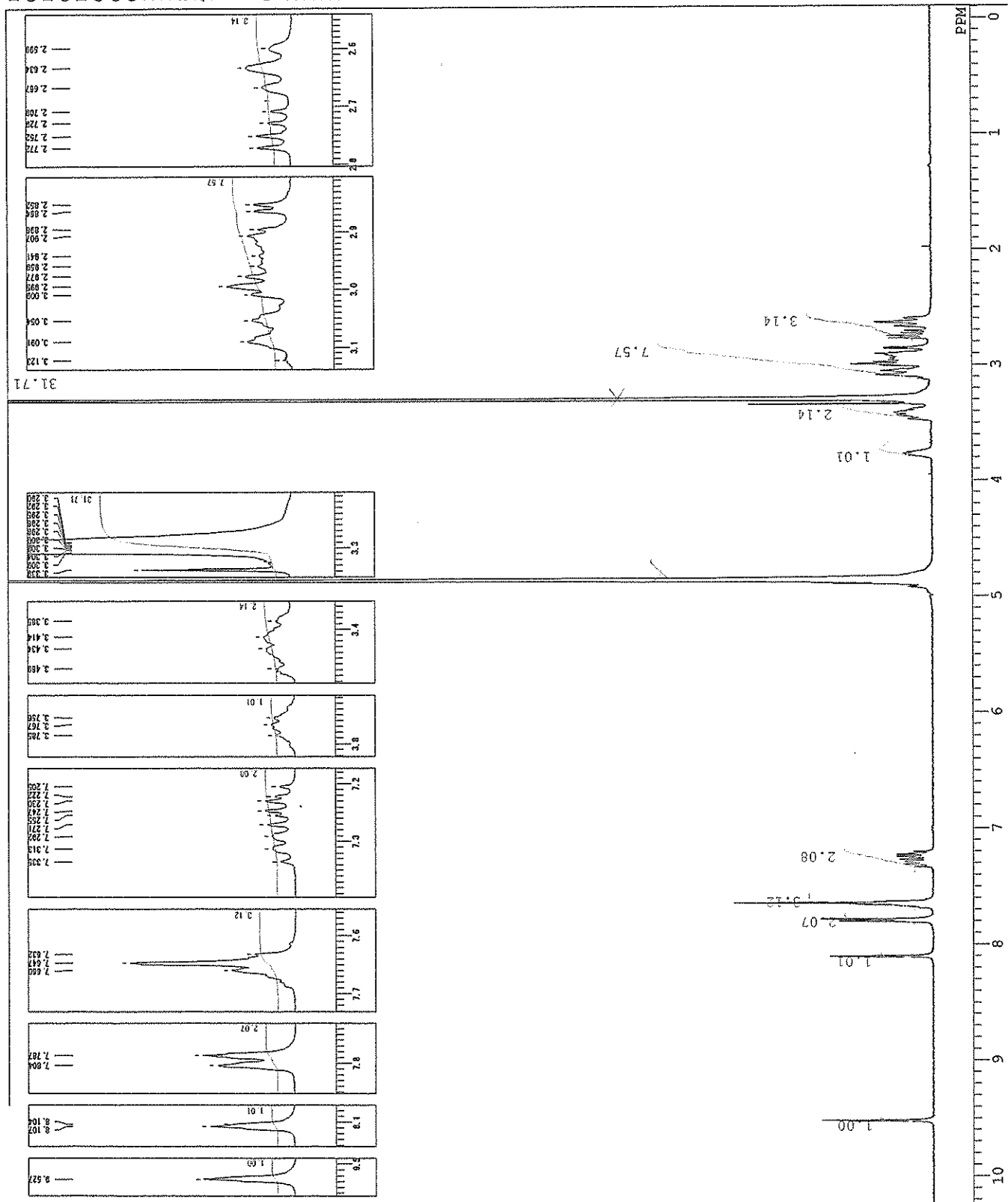
CD3OD



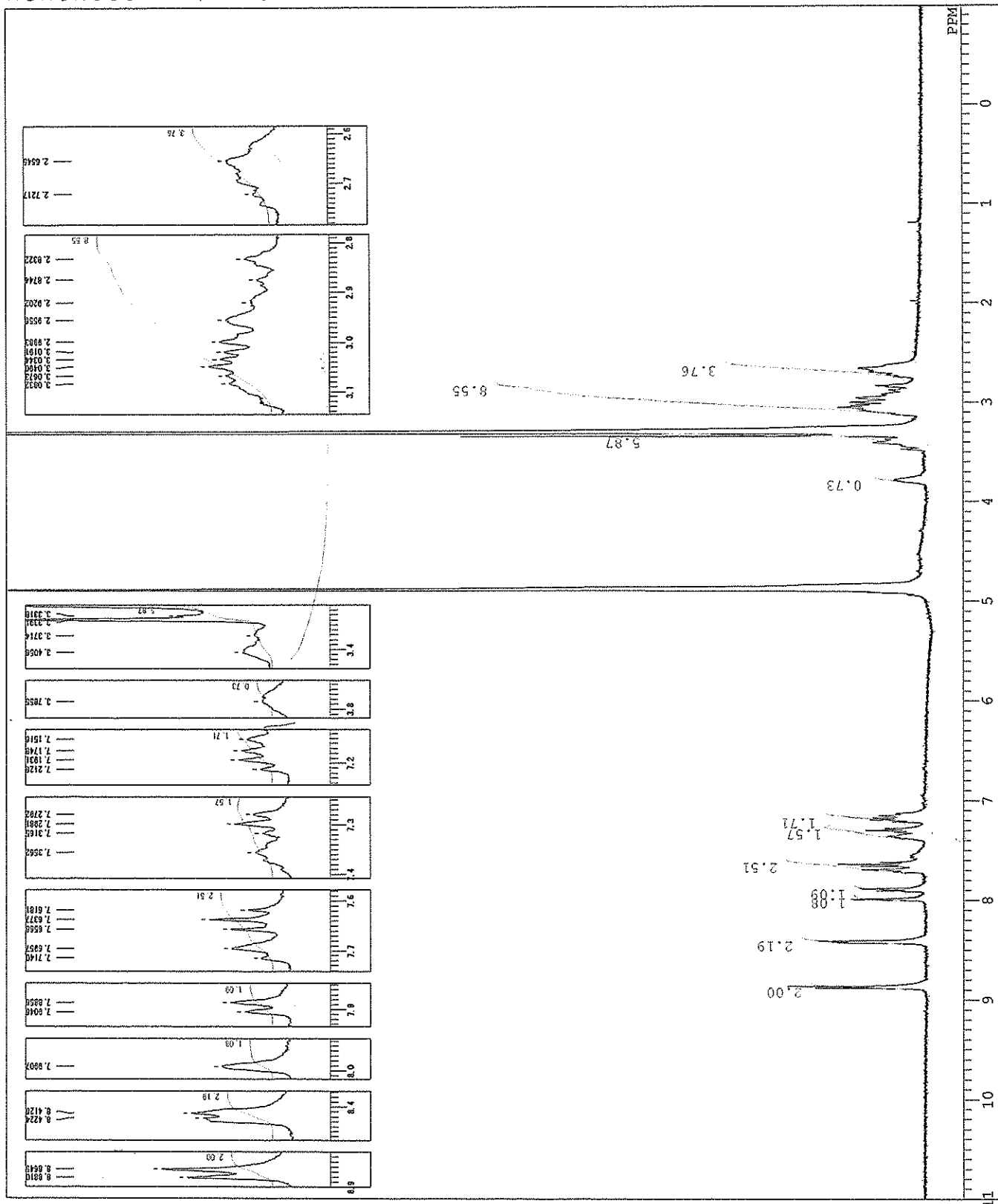
DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 8000.0 Hz
 SCANS 48
 ACQTM 4.096 sec
 PD 2.901 sec
 PW1 6.8 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 22.5 C
 SLVNT CD3OD
 EXREF 3.30 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 16



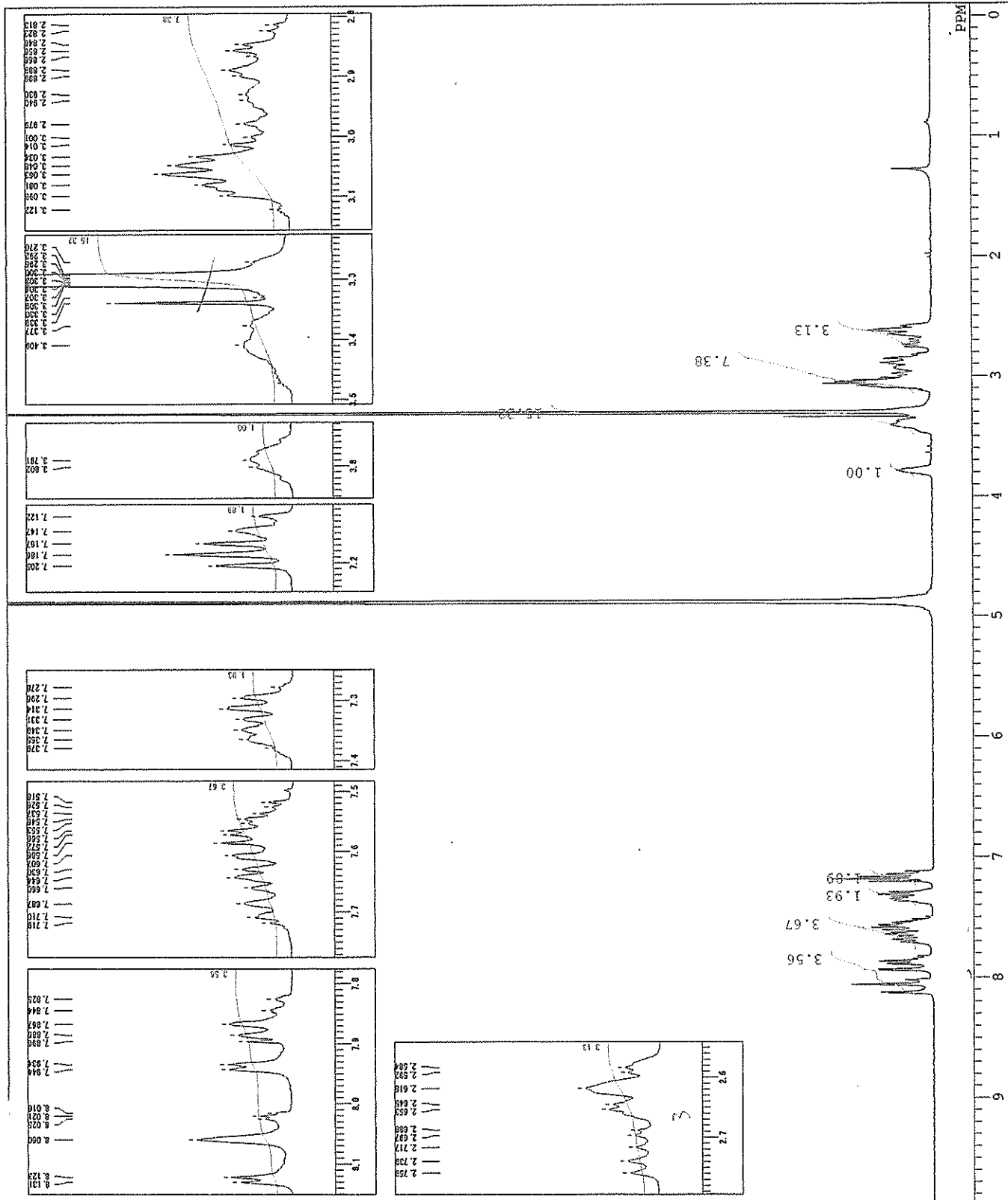
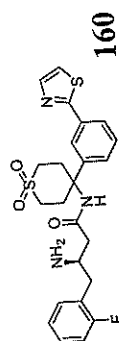
158

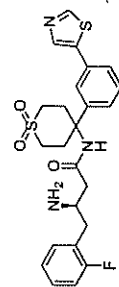


DFILE
 COMPT
 DATIM
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 8000.0 Hz
 SCANS 32
 ACQTM 4.096 sec
 PD 2.901 sec
 PW1 6.8 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 20.6 C
 SLVNT CD3OD
 EXREF 3.30 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 19



DFILE
 CONNT
 DATIM
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRO 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 8000.0 Hz
 SCANS 48
 ACQTM 4.096 sec
 PD 2.901 sec
 PW1 6.8 us
 IRNUC 1H
 CTMP 22.3 C
 SLVNT CD3OD
 EXREF 3.30 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 18

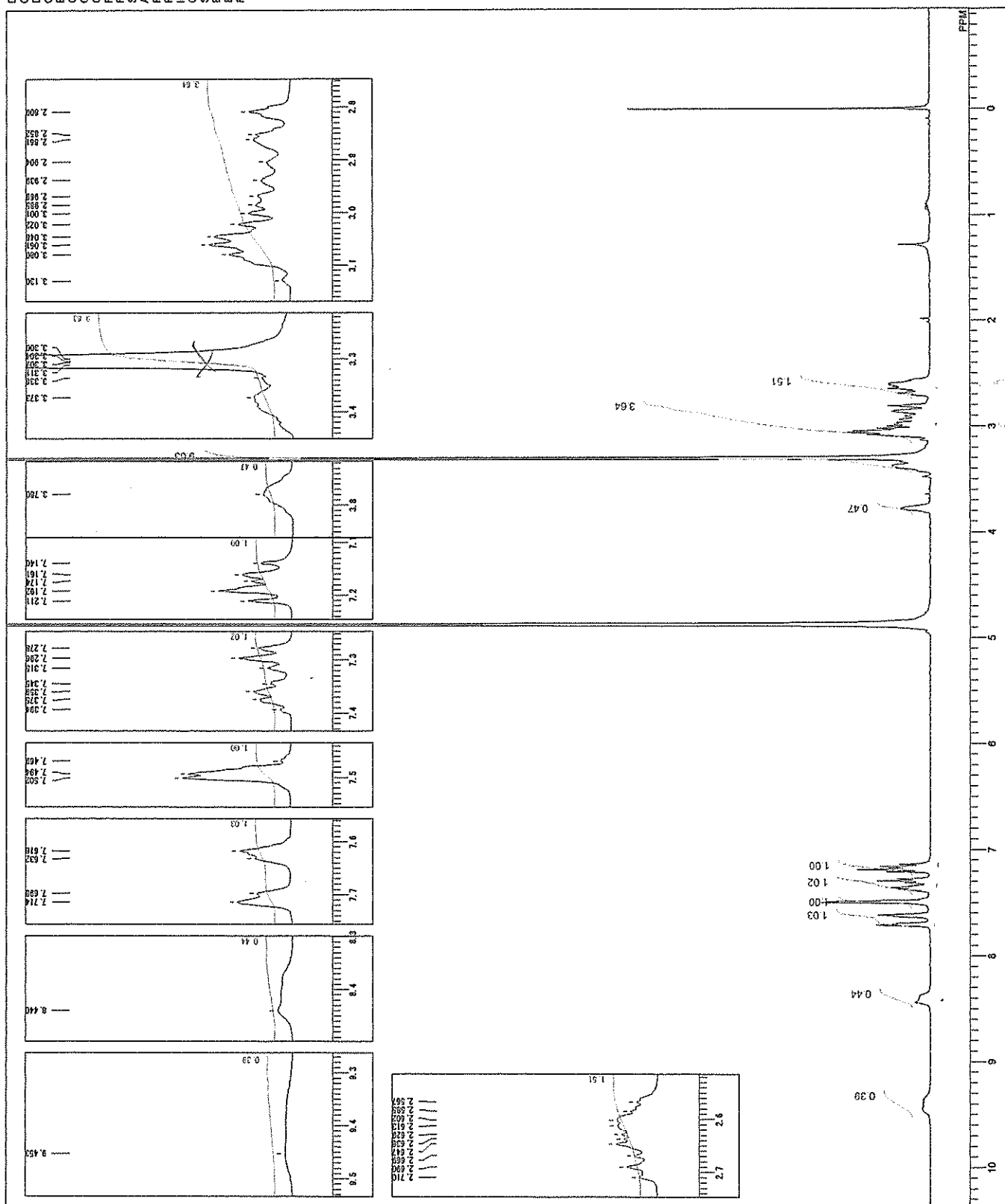




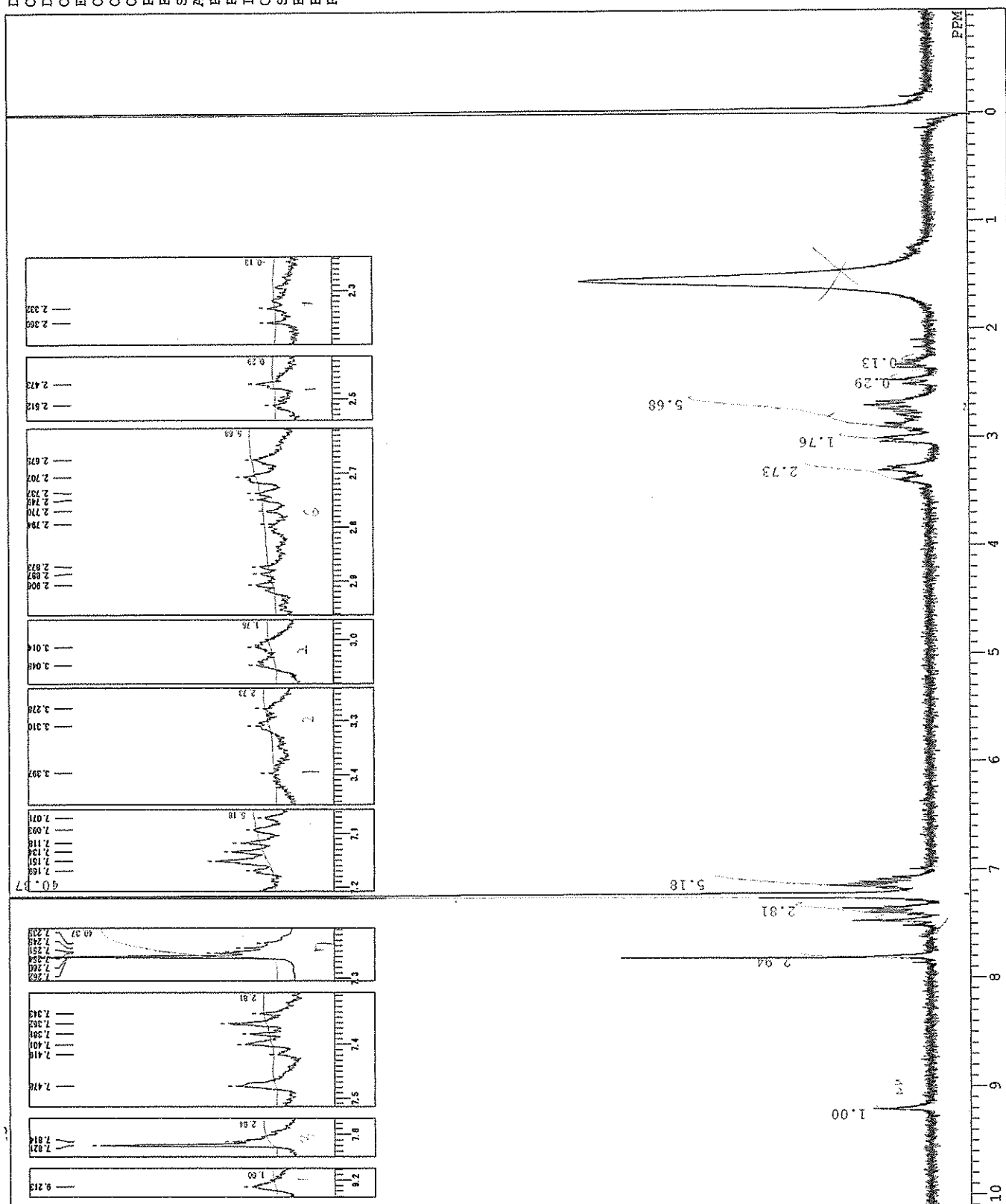
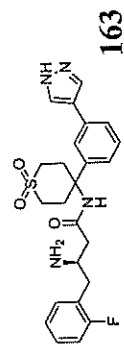
161

DFILE COMMT
DATM
OBNUC
EXMOD
OBFRQ
OBSET
OBFIN
POINT
FREQU
SCANS
ACQTM
PD
PW1
IRNUC
CTEMP
SLVNT
EXREF
BIF
RGAIN

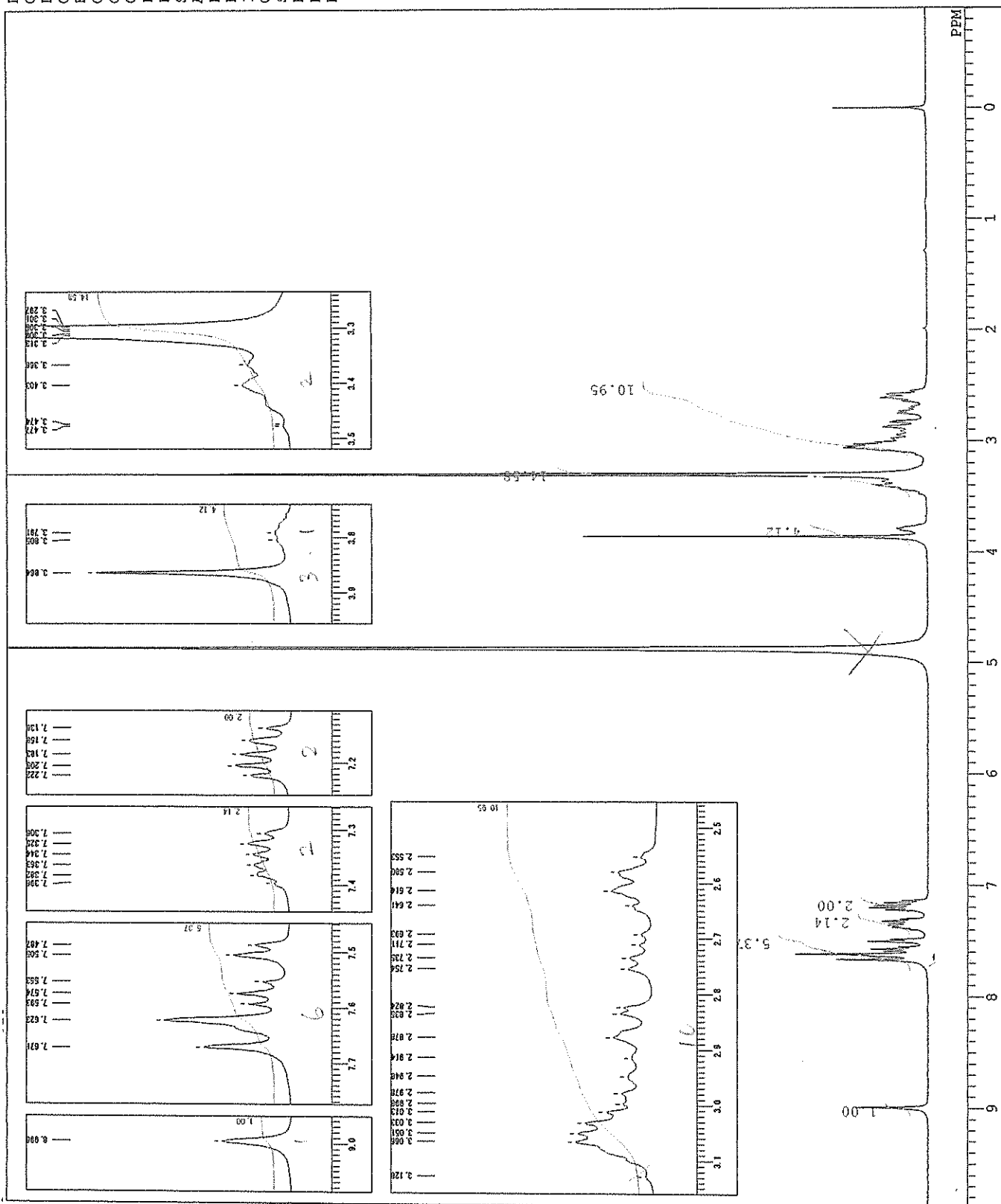
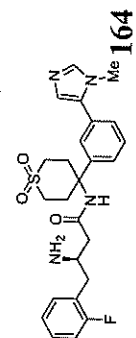
NON
399.65 MHz
124.00 KHz
10500.0 Hz
32769
6000.0 Hz
48
4.056 sec
2.501 sec
6.8 us
1H
21.0 C
CD3OD
0.00 ppm
0.12 Hz
16



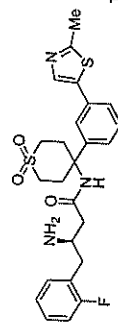
DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 8000.0 Hz
 SCANS 48
 ACQTM 4.096 sec
 PD 2.901 sec
 PW1 7.0 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 21.9 C
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 24



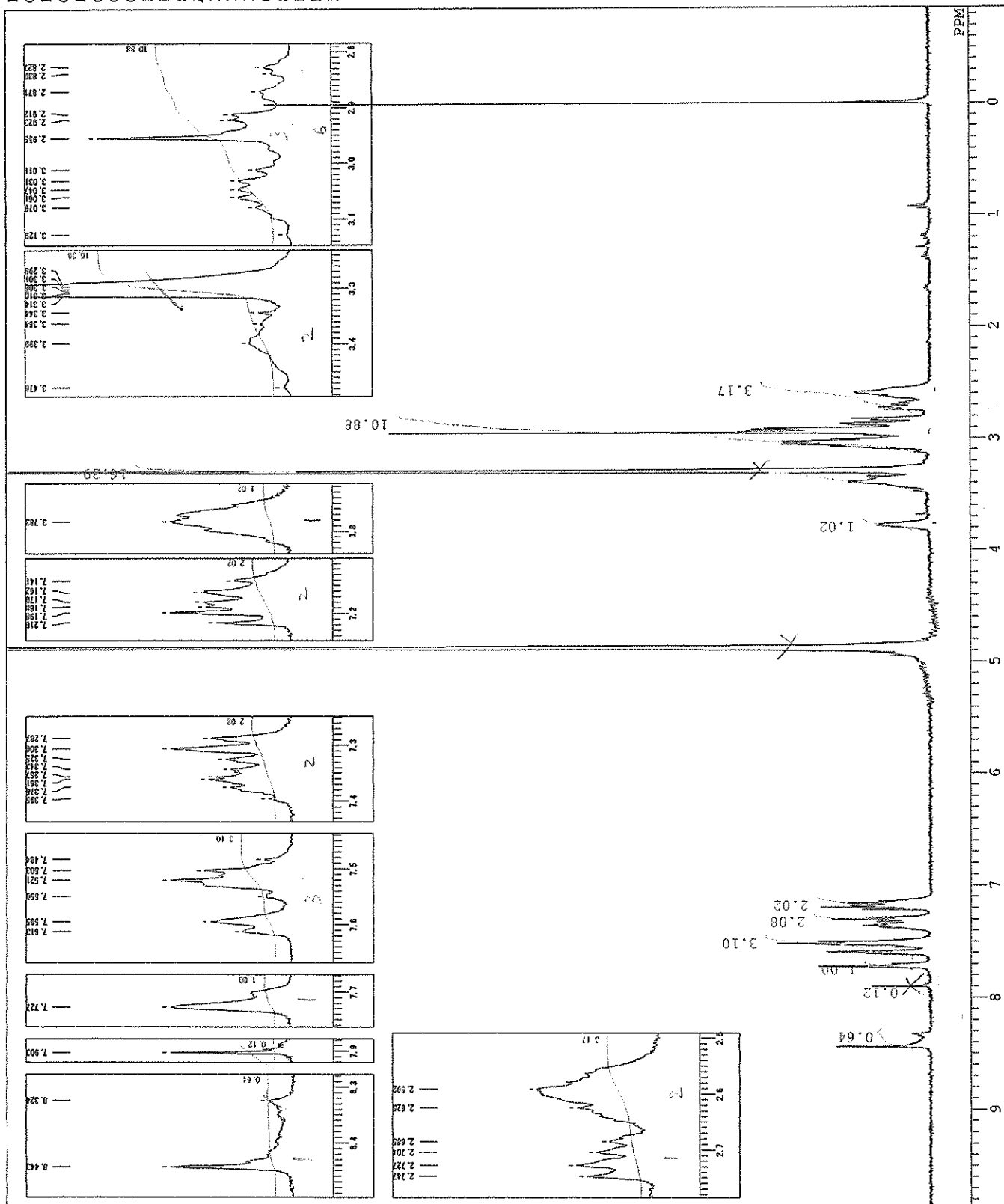
DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC ¹H
 EXMOD NON
 OBFRQ 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 8000.0 Hz
 SCANS 48
 ACQTM 4.096 sec
 PD 2.901 sec
 PW1 7.0 us
 IRNUC ¹H
 CTEMP 21.5 C
 SLVNT CD3OD
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 15



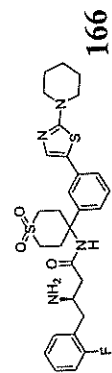
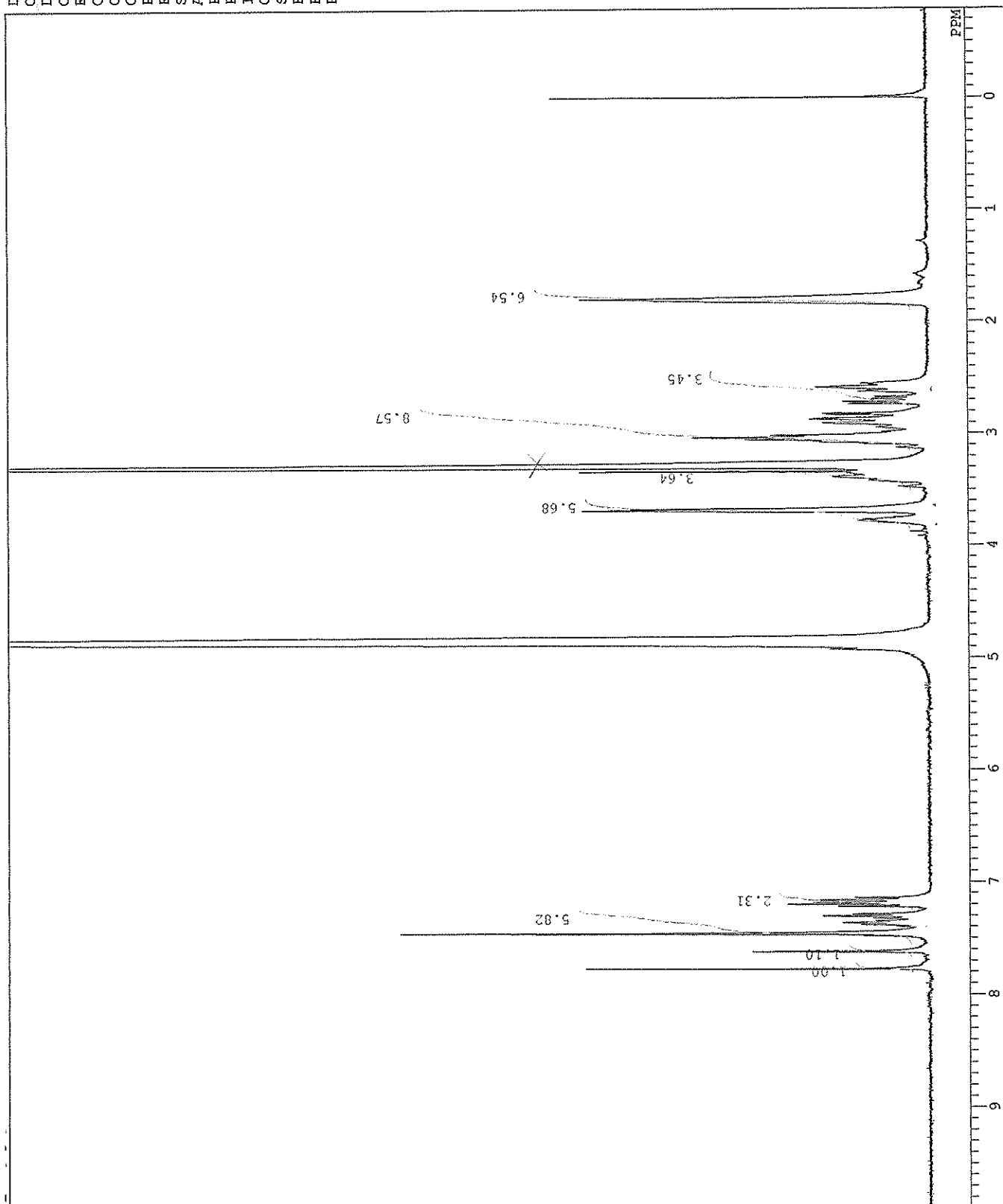
DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 8000.0 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 4.096 sec
 PD 2.901 sec
 PW1 6.9 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 21.4 C
 SLVNT CD3OD
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 15



165



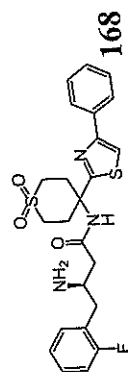
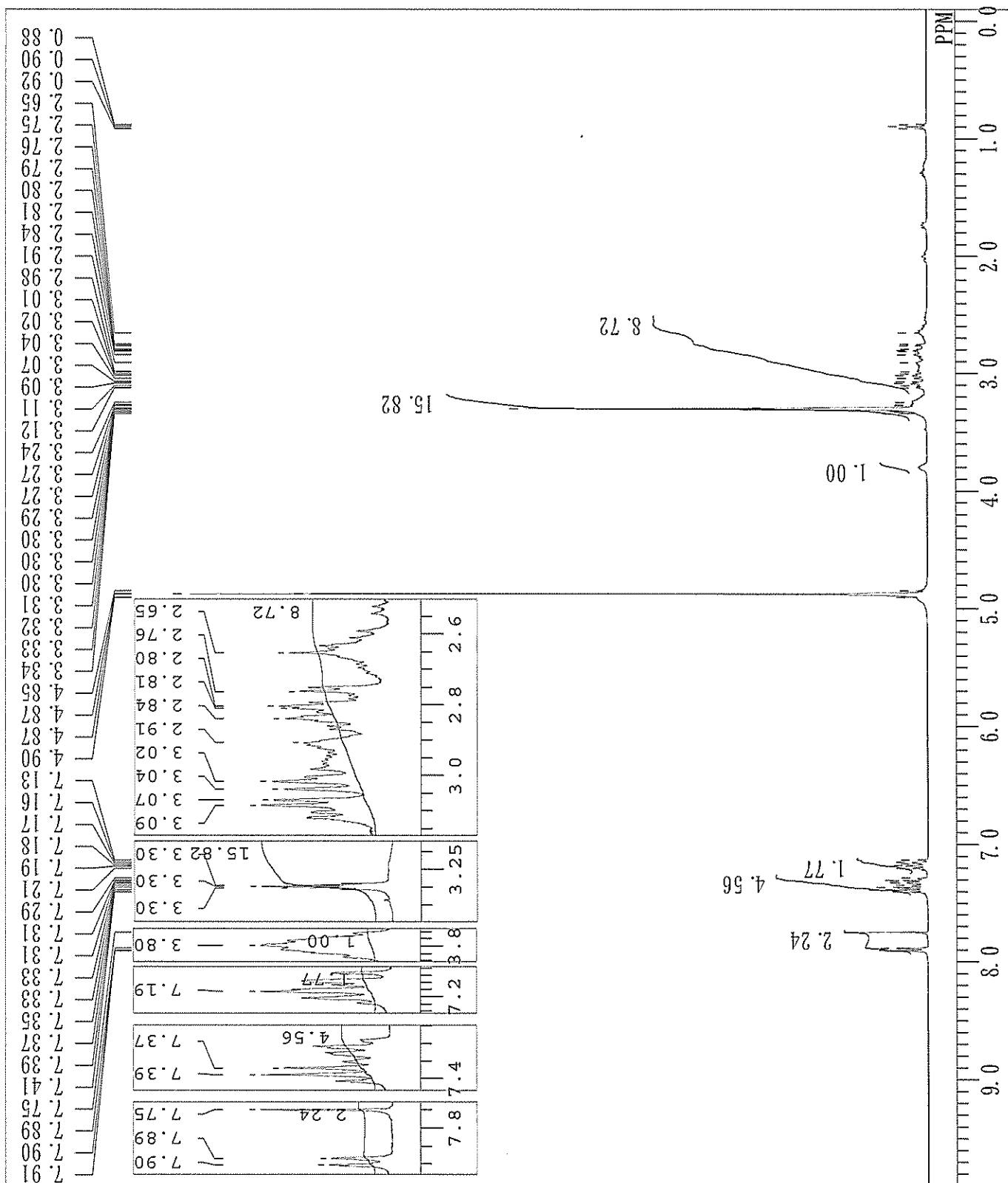
DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC ^{1H}
 EXMOD NON
 OBFRQ 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 8000.0 Hz
 SCANS 48
 ACQTM 4.096 sec
 PD 2.901 sec
 FW1 6.9 us
 IRNUC 1H
 CTMP 22.3 C
 SLVNT CD3OD
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 15



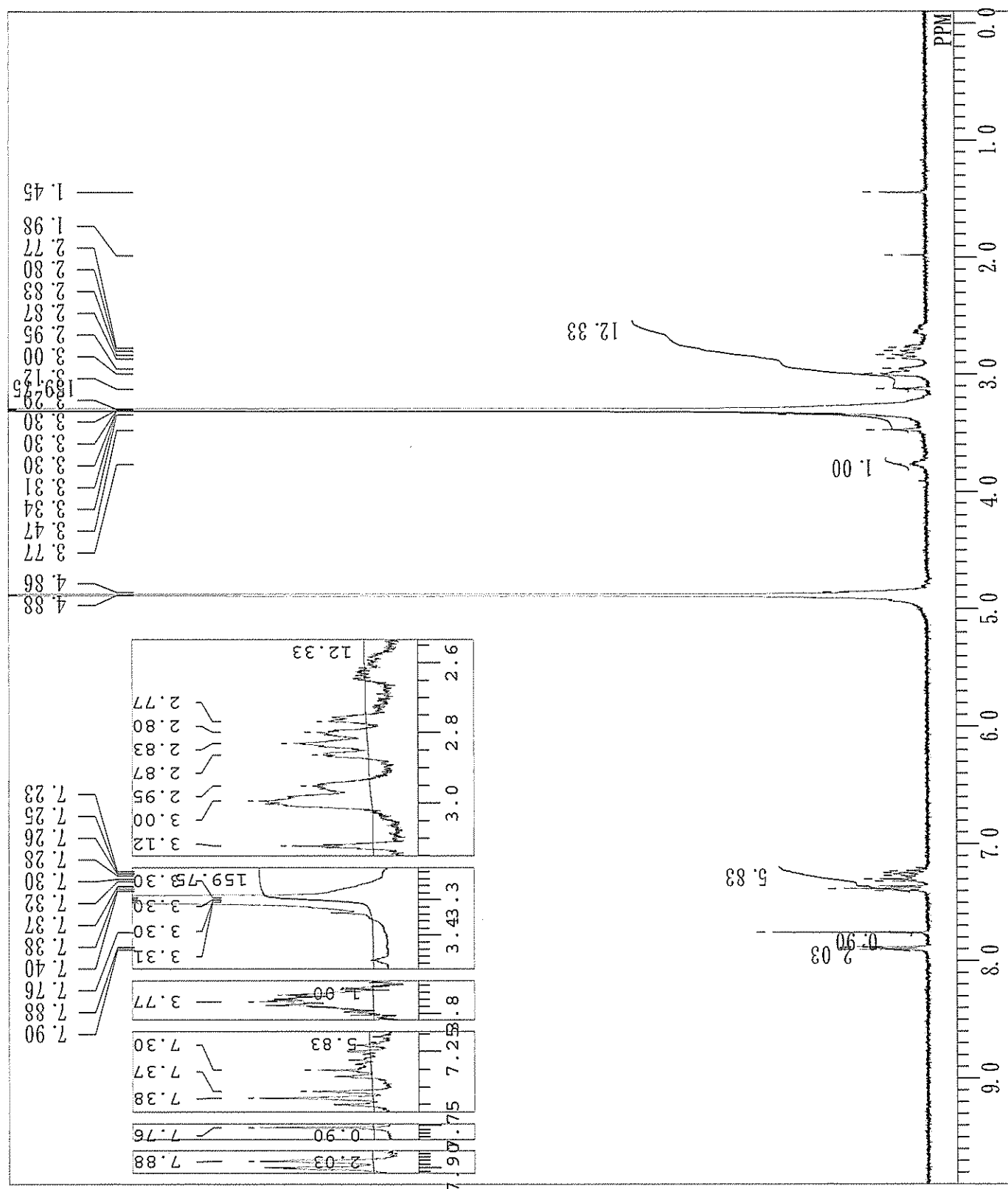
DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBRQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 8000.00 Hz
 16
 4.0960 sec
 2.9010 sec
 6.80 usec
 22.1 c
 CD3OD
 3.30 ppm
 0.12 Hz
 18



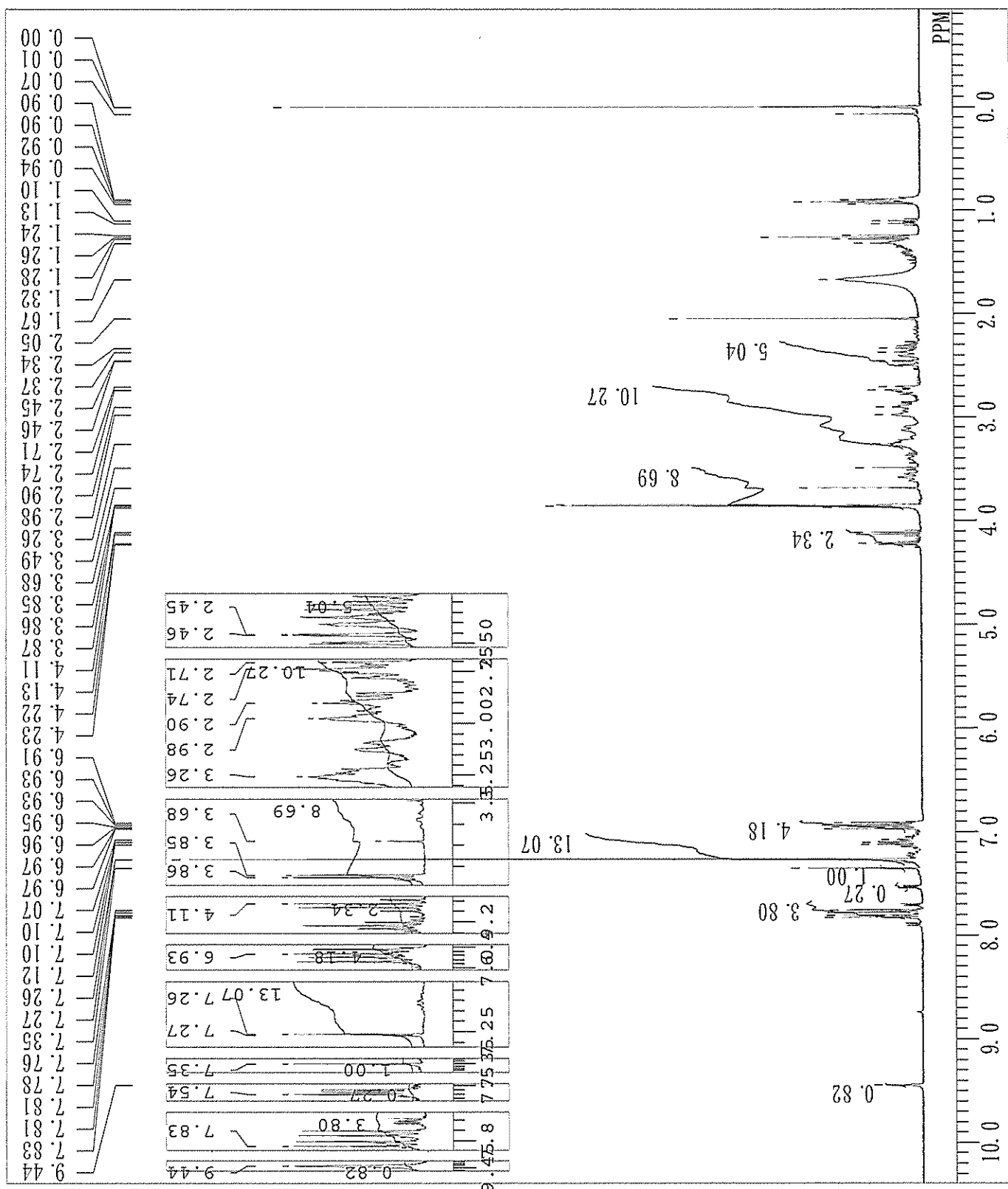
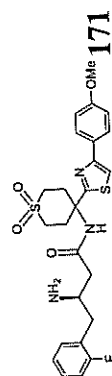
DFILE COMMT
DATIM OBNUC
EXMOD OBFRQ
OBSET OBFIN
POINT FREQU
SCANS ACQTM
PD PW1
IRNUC CTEMP
SLVNT EXREF
BF RGAIN



DFILE
 CONNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PWI
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
 NON

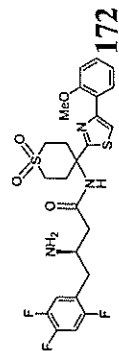
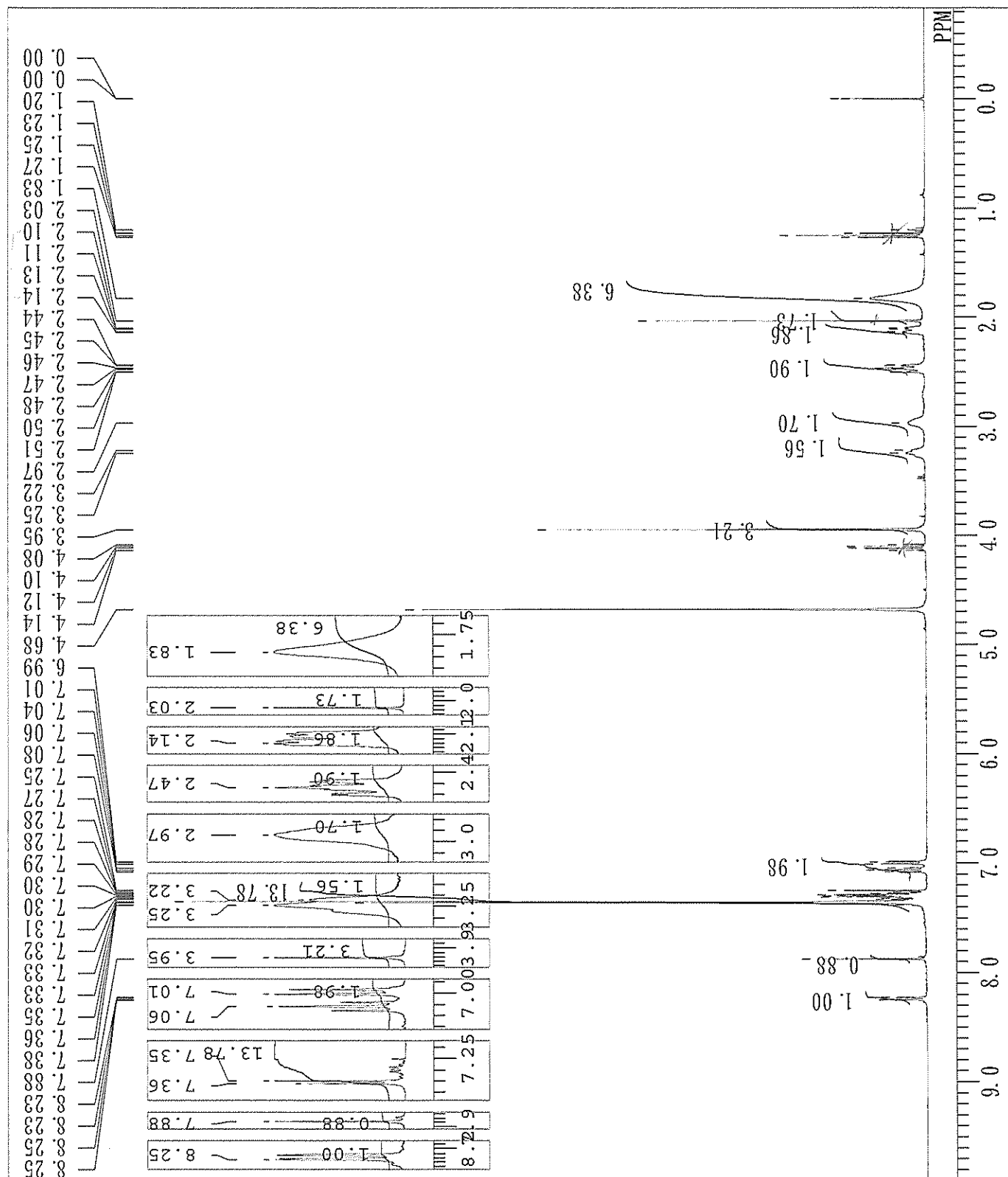
399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 8000.00 Hz
 8
 4.0960 sec
 2.9010 sec
 6.90 usec
 21.2 c
 CDCL3
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 19



DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
 NON

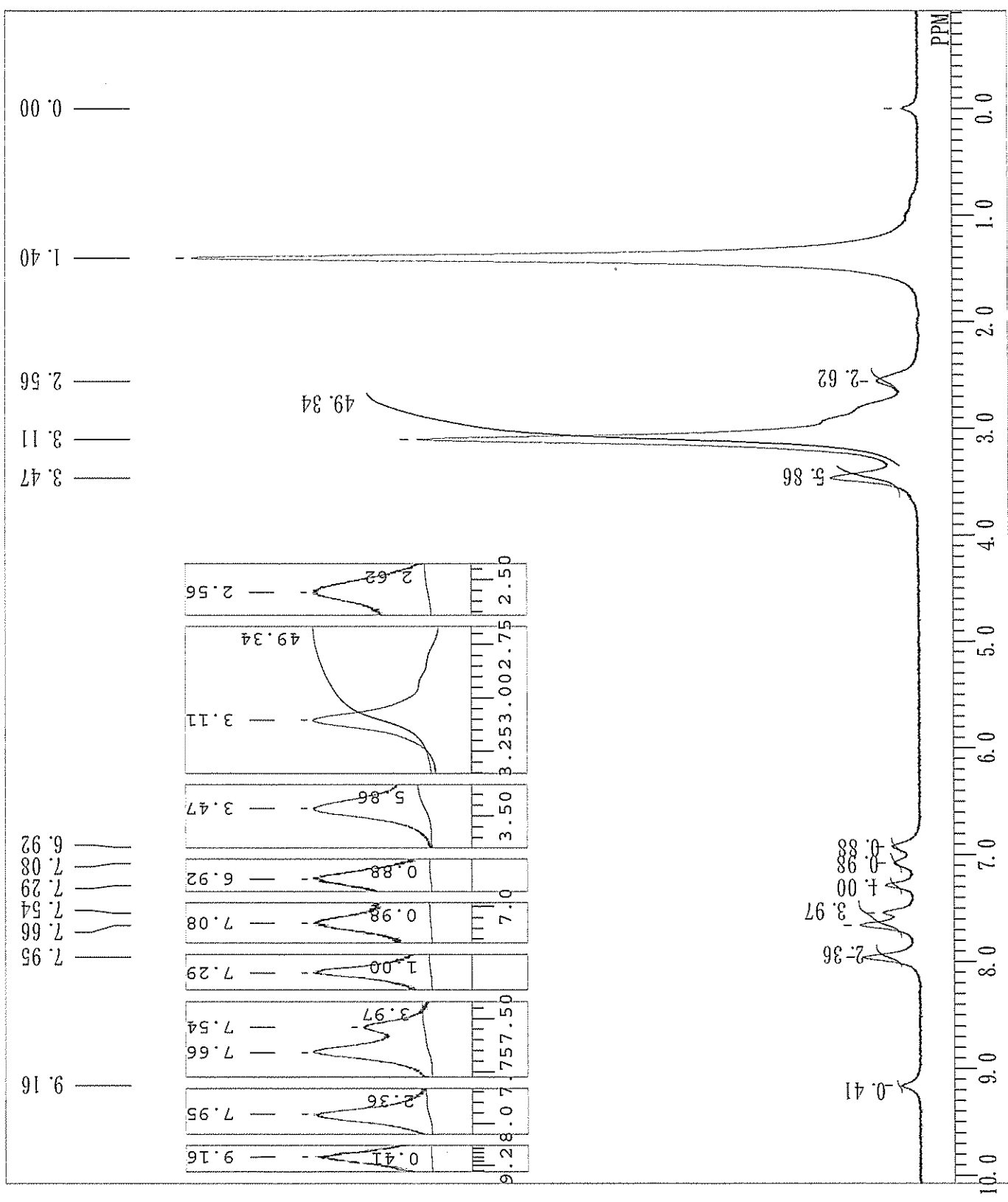
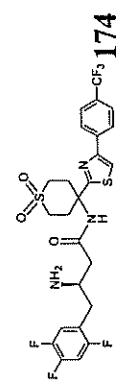
399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 8000.00 Hz
 8
 4.0960 sec
 2.9010 sec
 6.90 usec
 1H
 CDCL3
 22.1 C
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 12



DFIL
 COMNT
 DATIM
 EXMOD
 OBNUC
 OBFRQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
 NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 7992.01 Hz
 8
 4.1001 sec
 2.9000 sec
 6.20 usec
 22.0 c
 CDCL3
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 14

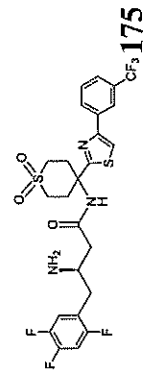
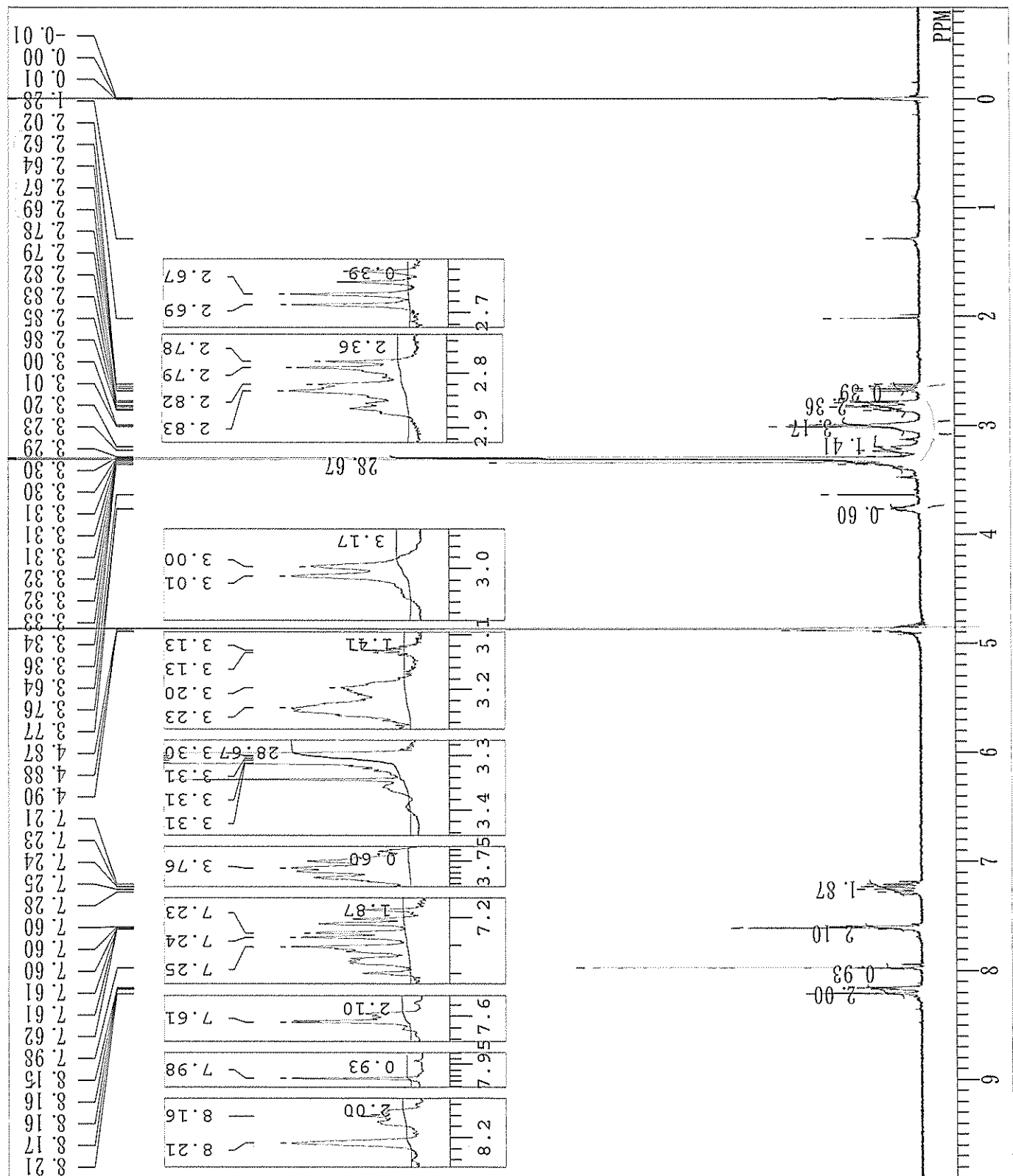


DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 7992.01 Hz
 8
 4.1001 sec
 2.9000 sec
 6.00 usec
 22.7 C
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 19

1H
CD3OD

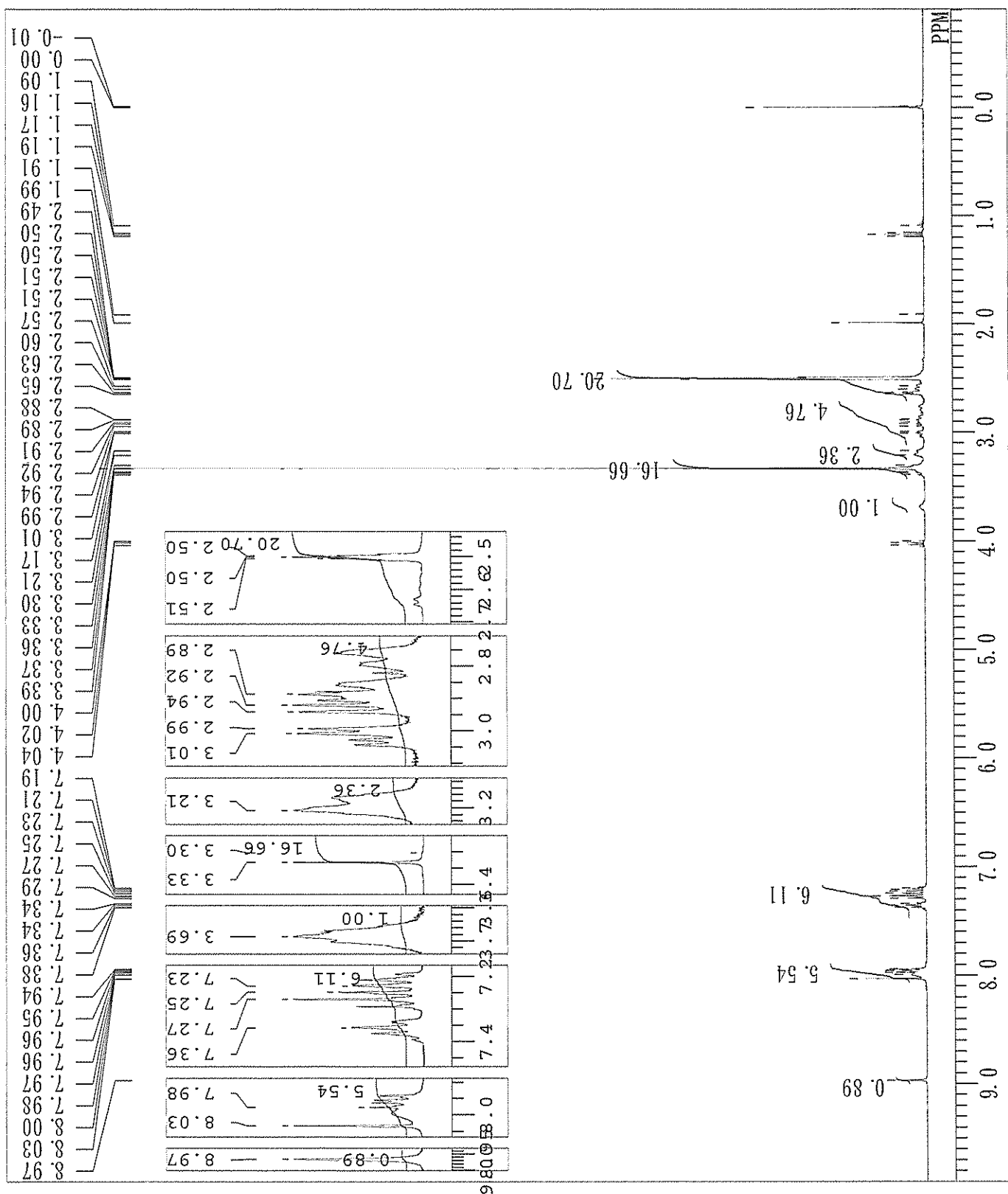
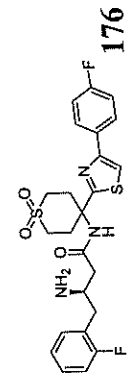


DFILE
 CONNT
 DATM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFQ
 OBFRQ
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PWI
 IRNUC
 CTMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 8000.00 Hz
 64
 4.0960 sec
 2.9010 sec
 7.00 usec
 21.8 c
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 21

1H
DMSO

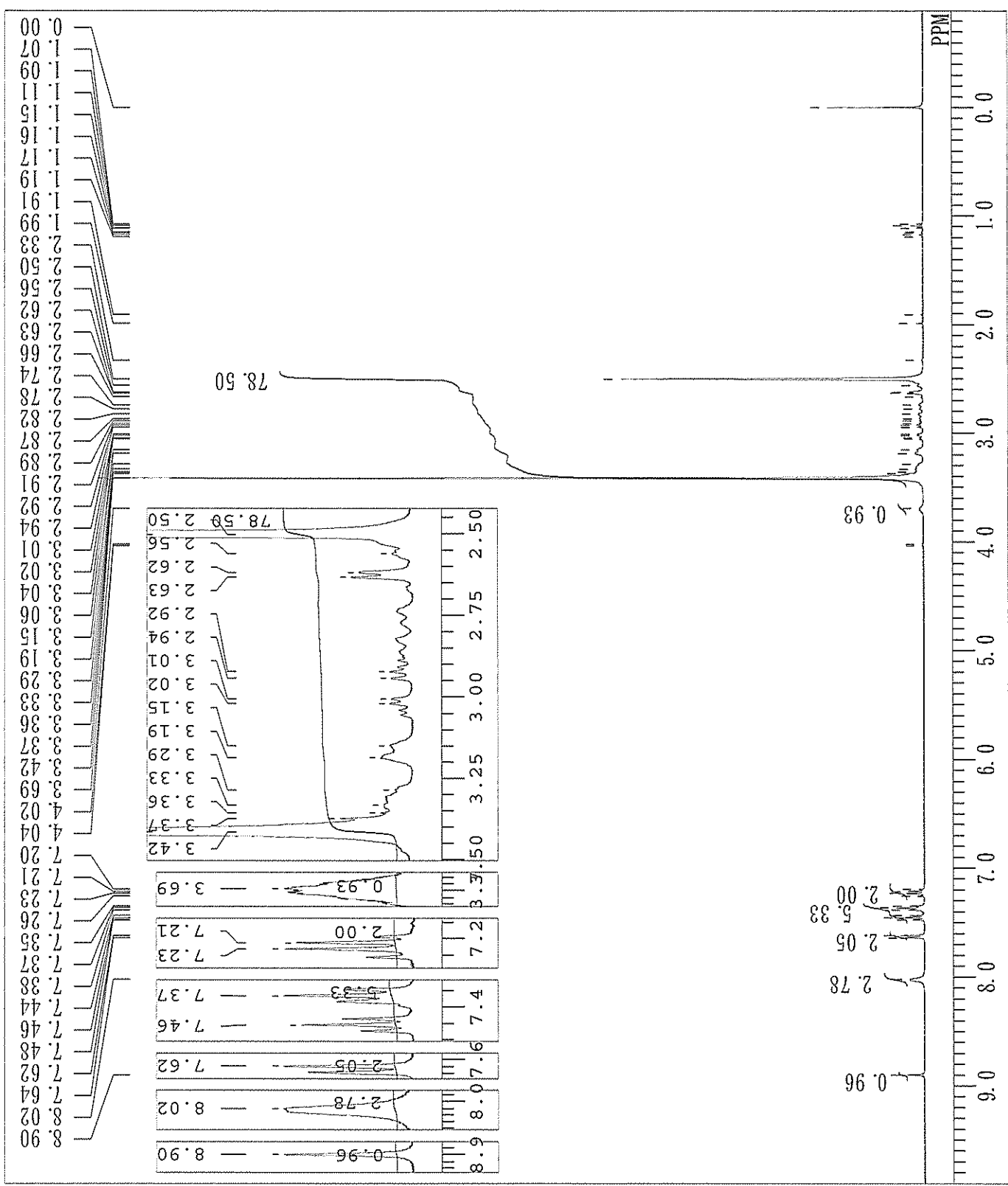
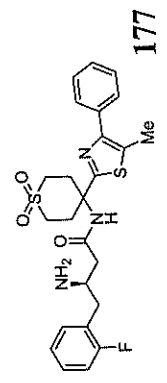


DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 8000.00 Hz
 32
 4.0960 sec
 2.9010 sec
 6.90 usec
 20.9 c
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 19

1H
DMSO

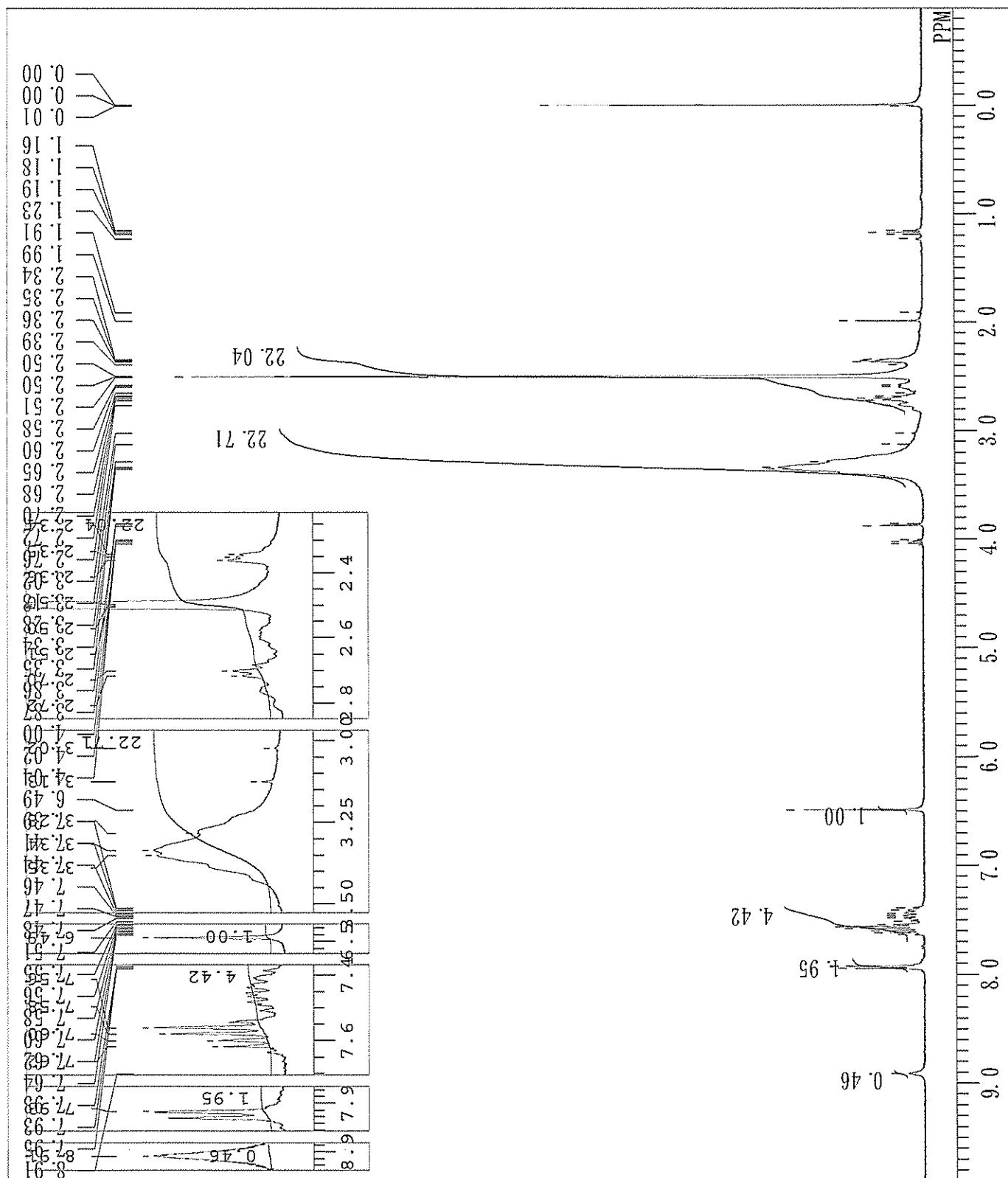
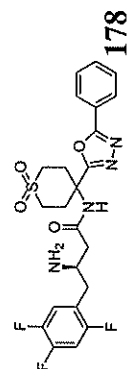


DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 7992.01 Hz
 32
 4.1001 sec
 2.9000 sec
 6.90 usec
 21.9 c
 DMSO
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 20

1H
DMSO

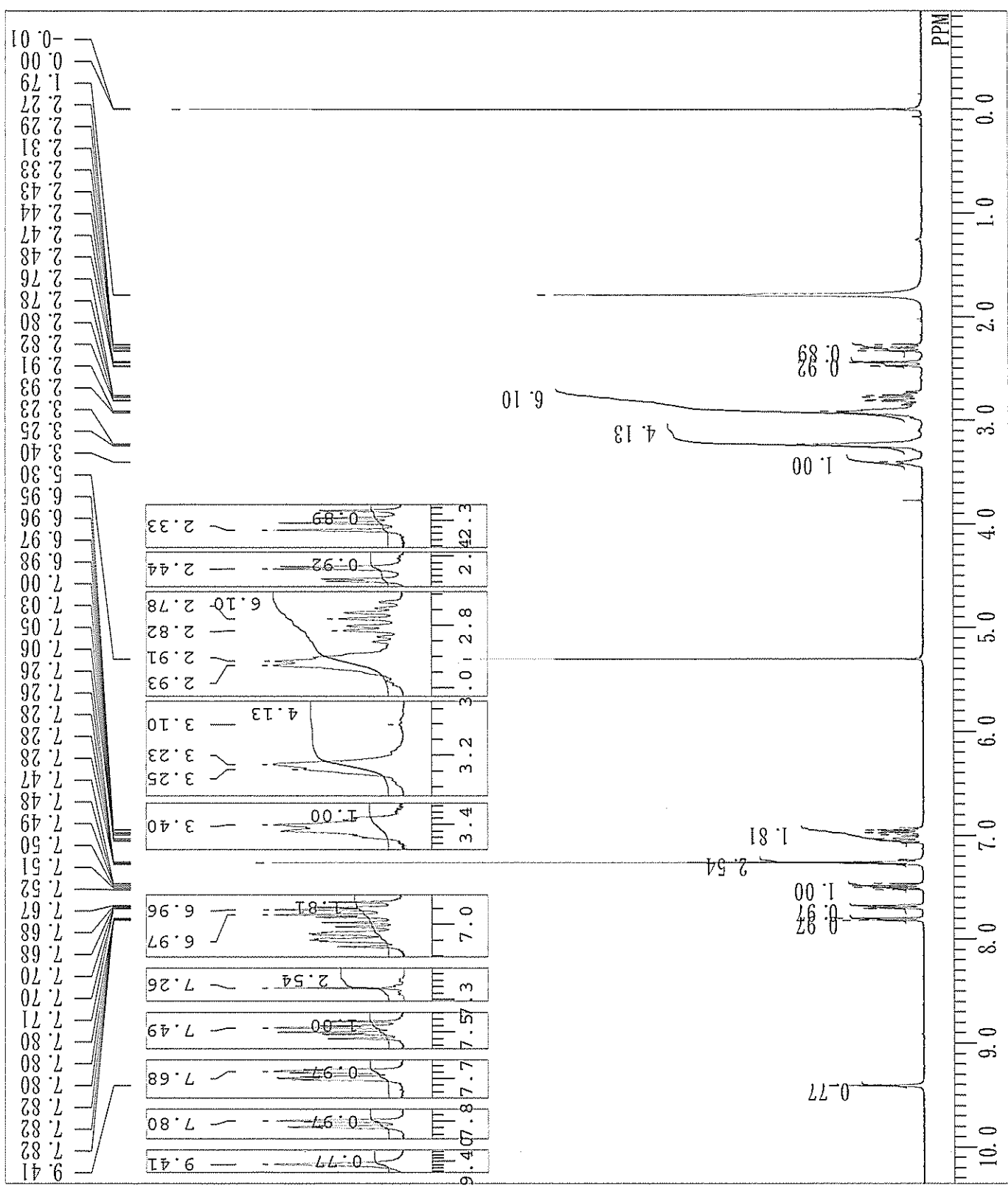
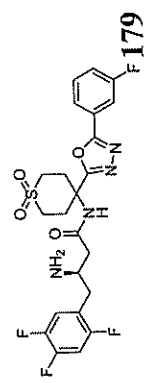


DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRO
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
 NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 7992.01 Hz
 16
 4.1001 sec
 2.9000 sec
 6.20 usec
 23.0 C
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 19

1H
 CDCL3

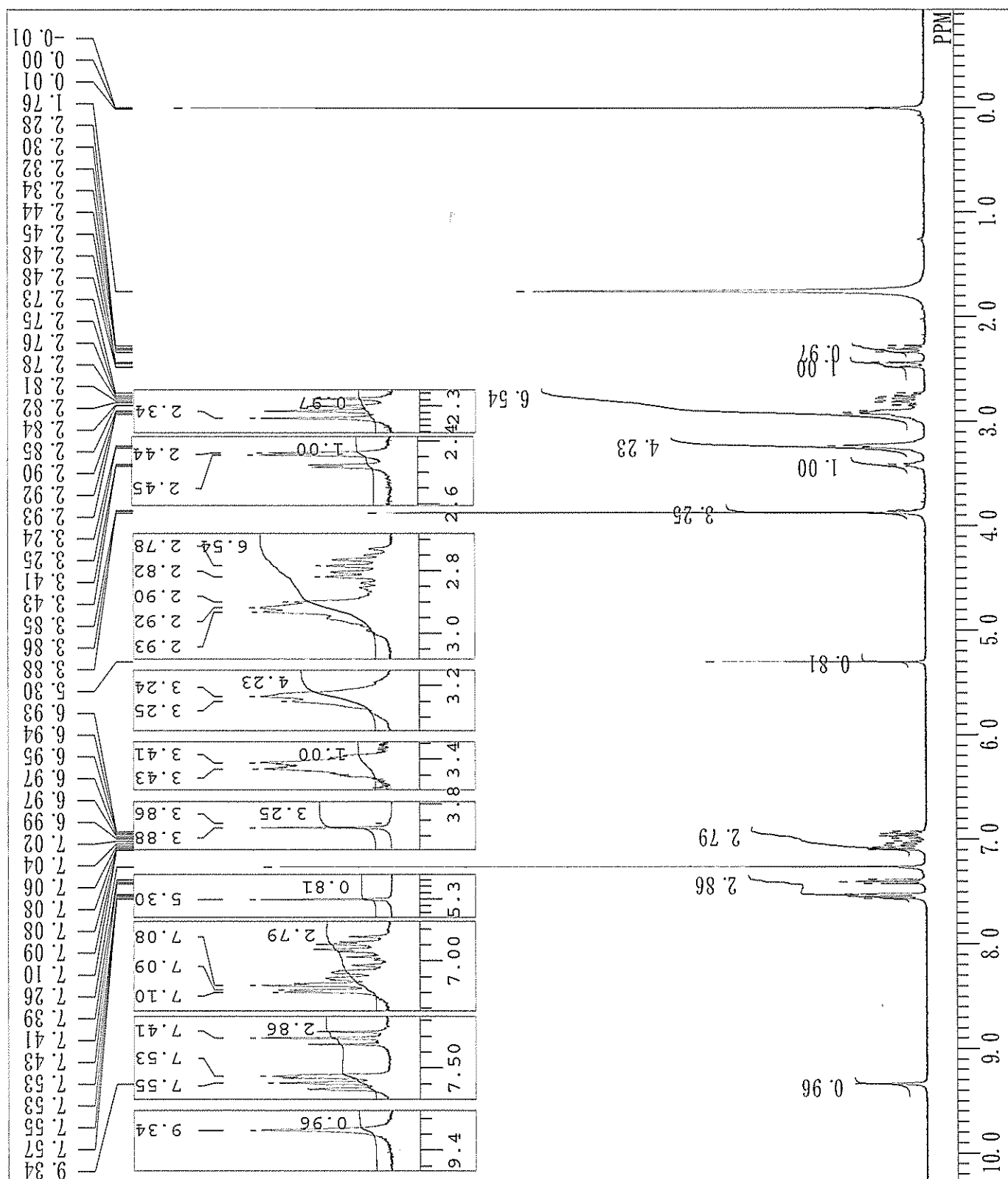
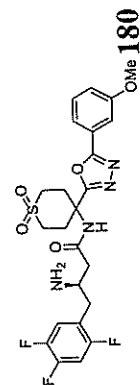


DFILE
 COMNT
 DATIM
 EXMOD
 OBNUC
 OBFRQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

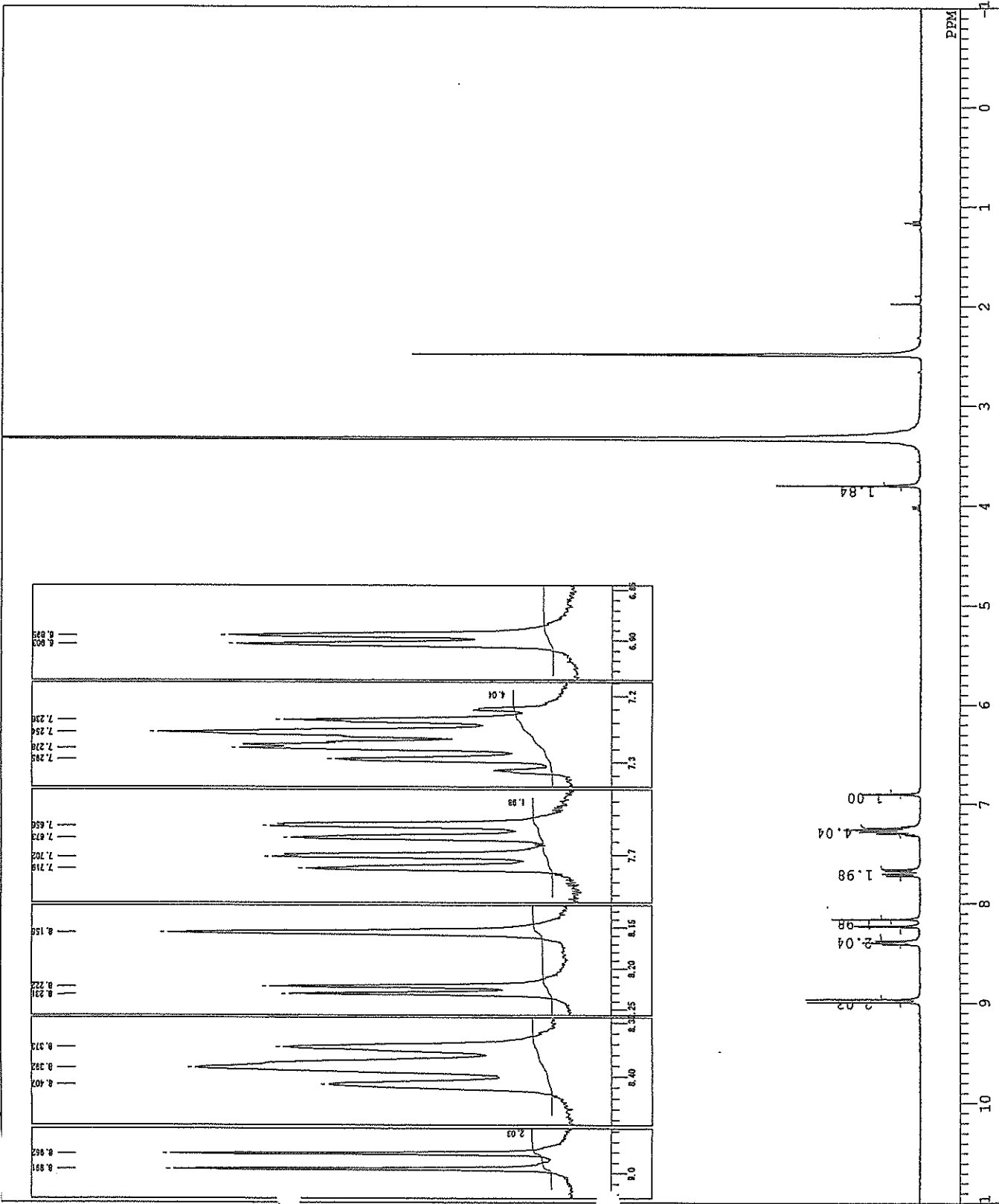
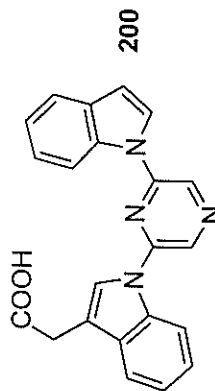
1H
NON

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.00 Hz
 32768
 7992.01 Hz
 16
 4.1001 sec
 2.9000 sec
 6.20 usec
 21.4 C
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 20

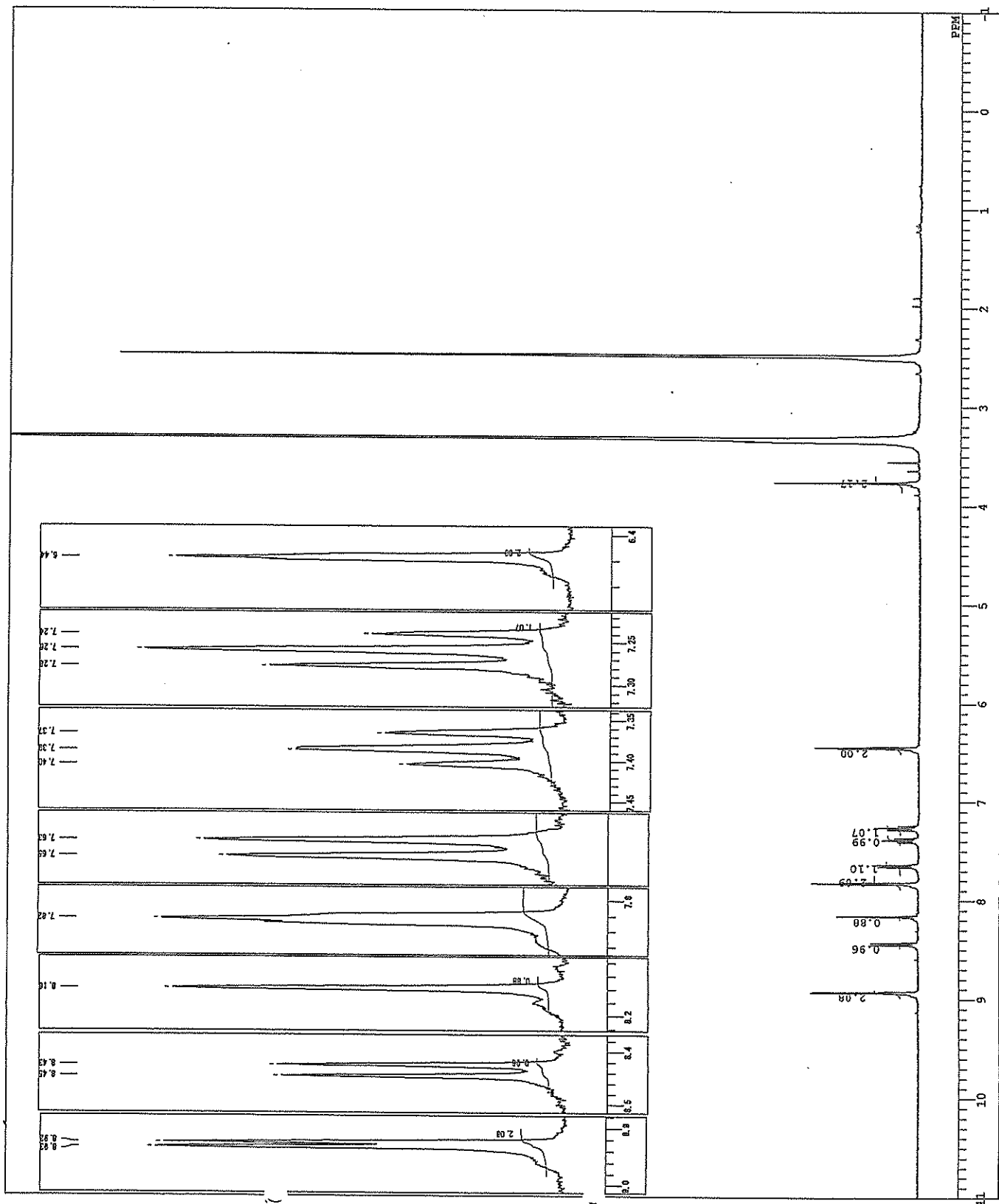
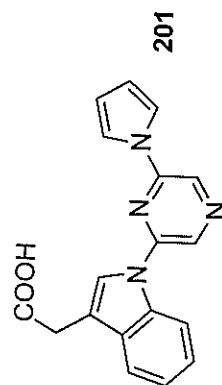
1H
CDCL3



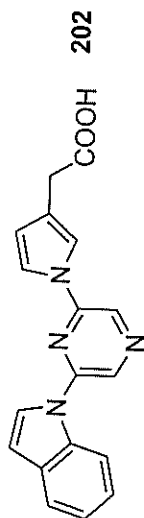
DATIM
 DFILE
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OFR 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 8000.0 Hz
 SCANS 16
 ACQTM 4.096 sec
 PD 2.901 sec
 FW1 6.3 us
 IRN 22.0 c
 CTEMP DMSO
 SLVNT
 EXREF 2.49 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 18



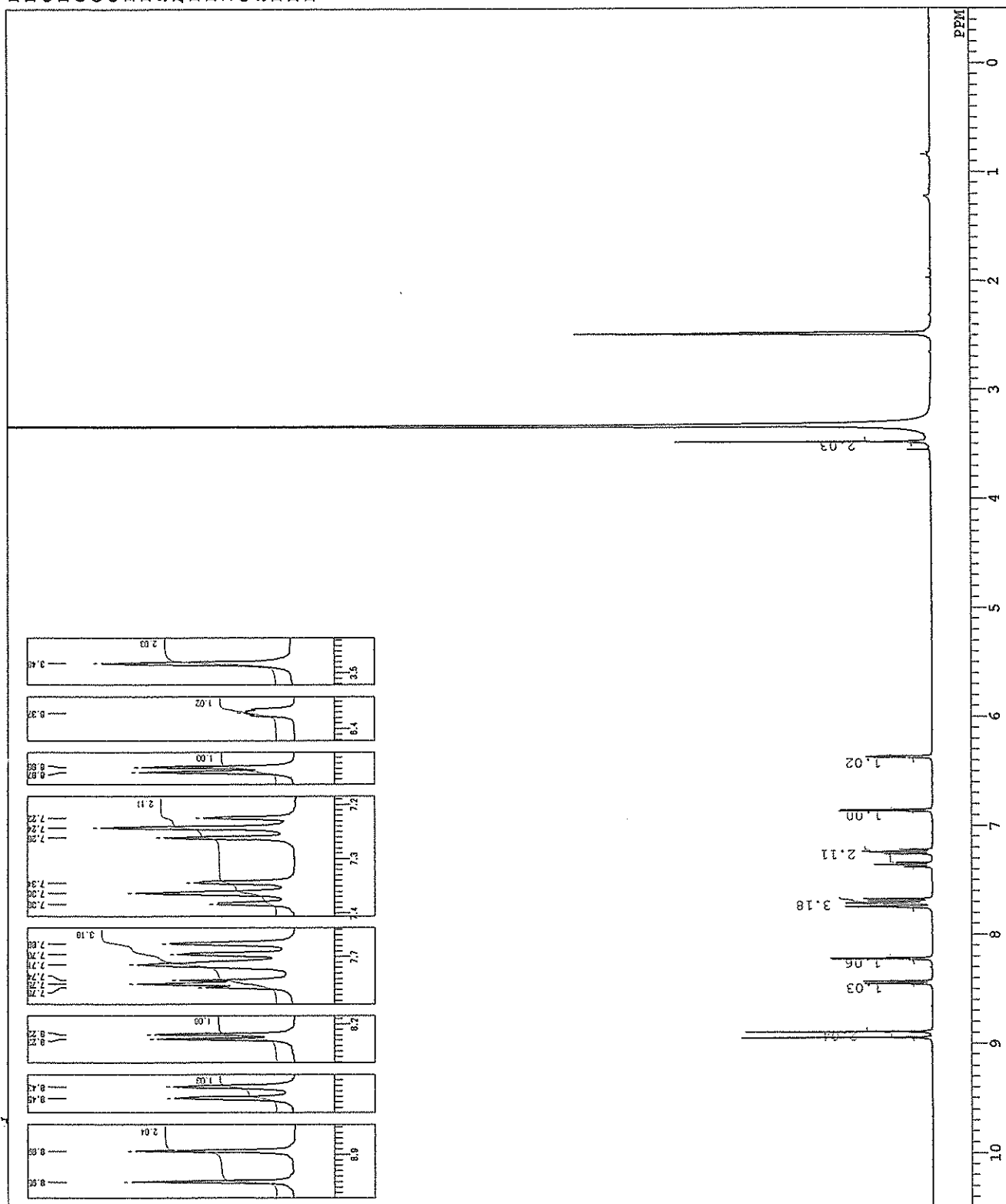
DATE: 1H
 DEFILE: 1H
 EXMOD: NON
 OFR: 399.65 MHz
 OBSET: 124.00 kHz
 OFPIN: 10500.0 Hz
 POINT: 32768
 FREQU: 8000.0 Hz
 SCANS: 32
 ACQTM: 4.096 sec
 PD: 2.901 sec
 PW1: 6.3 us
 IRN: 21.1 C
 CTEMP: 21.1 C
 SLVNT: DMSO
 EXREF: 2.49 ppm
 BF: 0.12 Hz
 RGAIN: 19



DATIM
 DEFILE
 OENUC 1H
 EXMOD NON
 OFR 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OFIN 10500.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 8000.0 Hz
 SCANS 32
 ACQTM 4.096 sec
 PD 2.901 sec
 PWL 6.3 us
 IRN 21.9 c
 CTMP DMSO
 SIVNT 2.49 ppm
 EXREF 0.12 Hz
 BF 16
 RGFIN

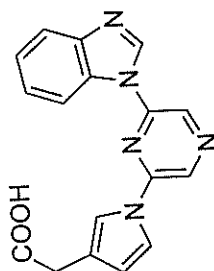


202

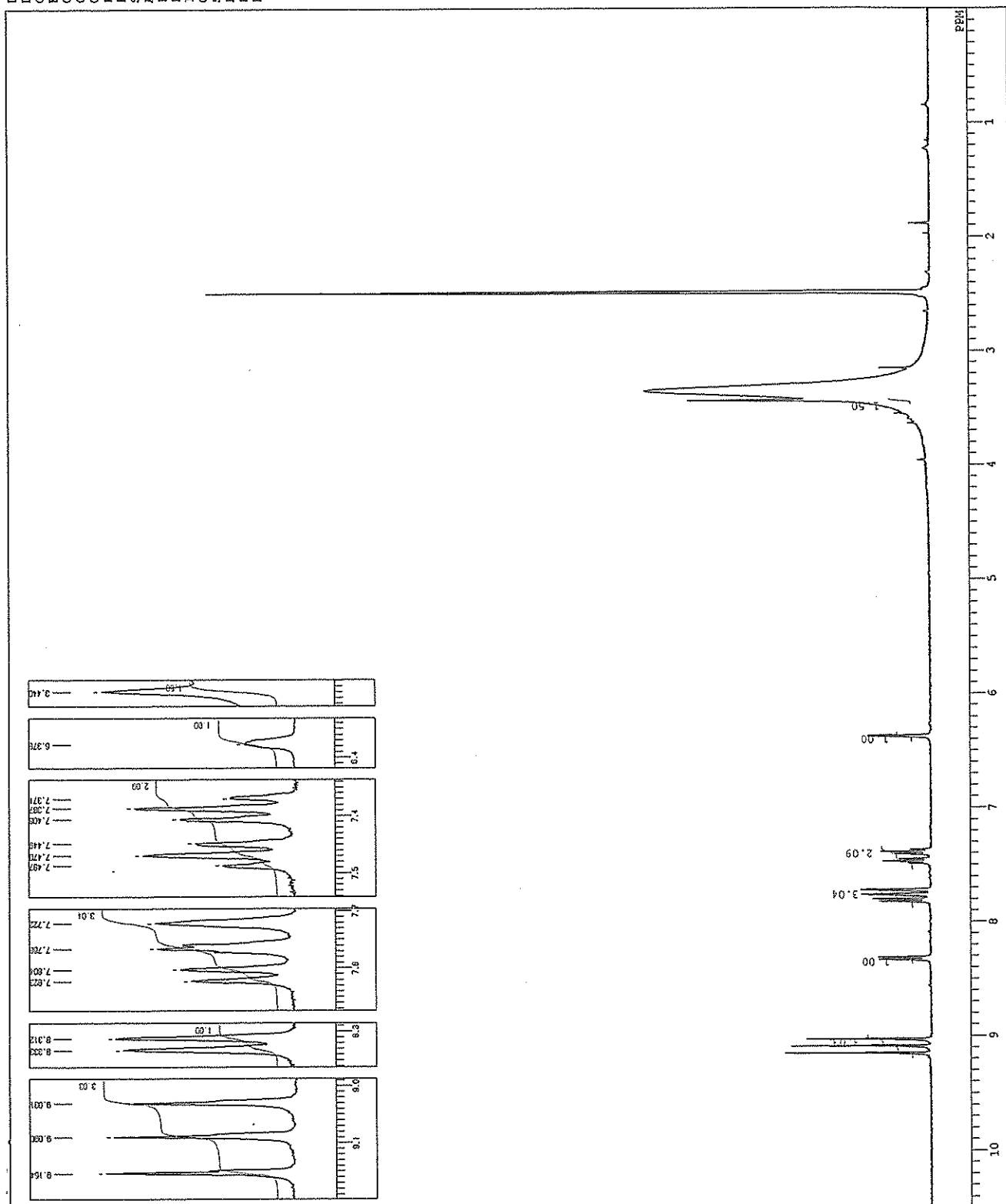


DATIM
 DEFILE
 GENUC IN
 EXMOD NON
 OFR
 QBSSET
 QBSFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQEN
 PD
 PW1
 IN
 CTMP
 SLVNT
 EXREF
 RF
 RGAIN

399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.0 Hz
 32768
 8000.0 Hz
 16
 4.086 sec
 2.901 sec
 6.3 us
 22.0 c
 DMSO
 2.49 ppm
 0.12 Hz
 18



203

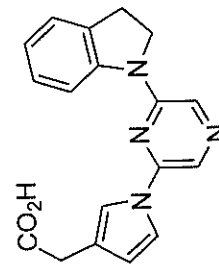


DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFREQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

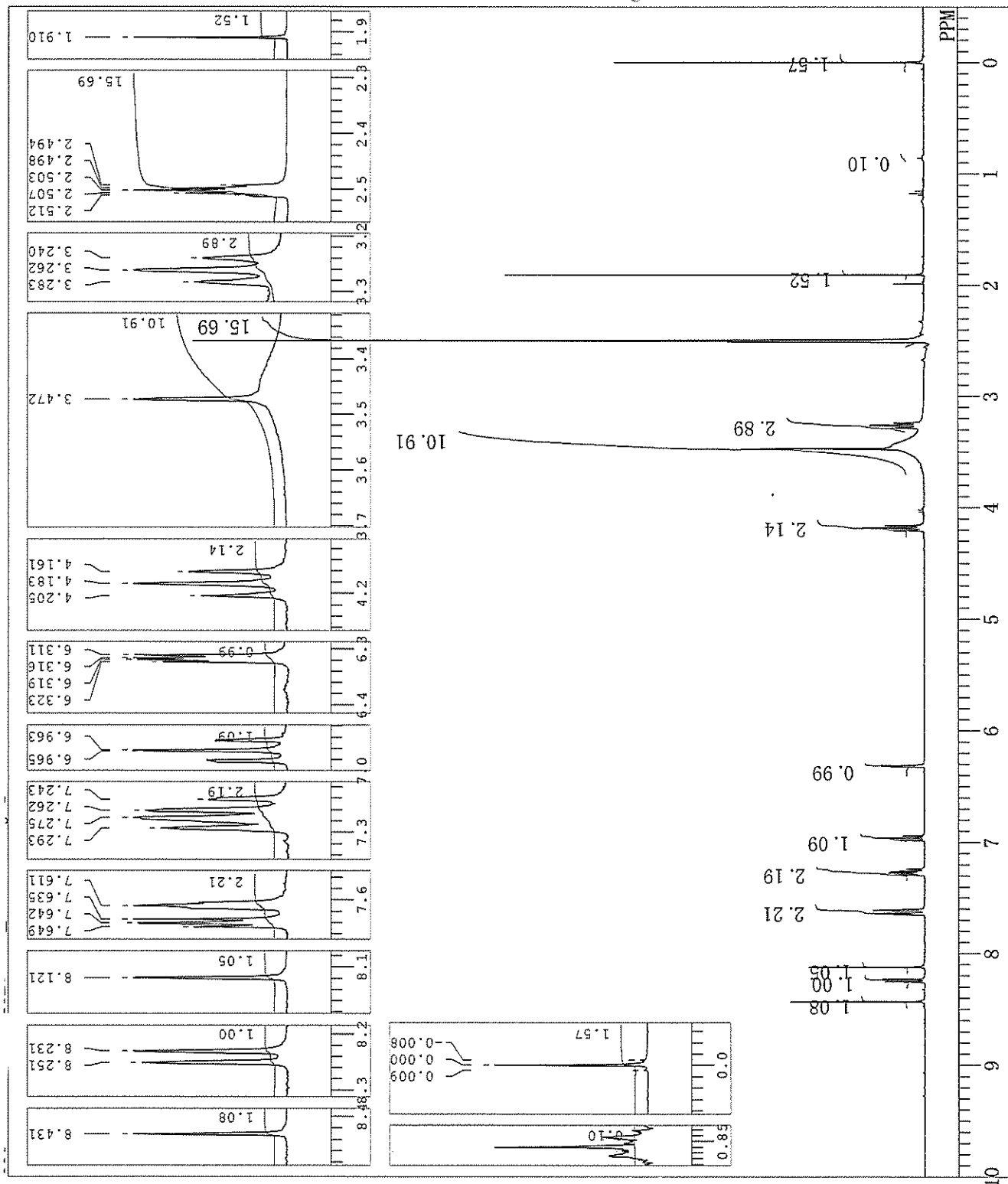
1H
 single_pulse.ex2
 395.88 MHz
 6.28 KHz
 0.87 Hz
 16384
 7422.80 Hz
 2.2073 sec
 4.0000 sec
 5.07 usec
 1H
 DMSO
 21.6 c
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 50

1H-NMR (DMSO-D6) δ :

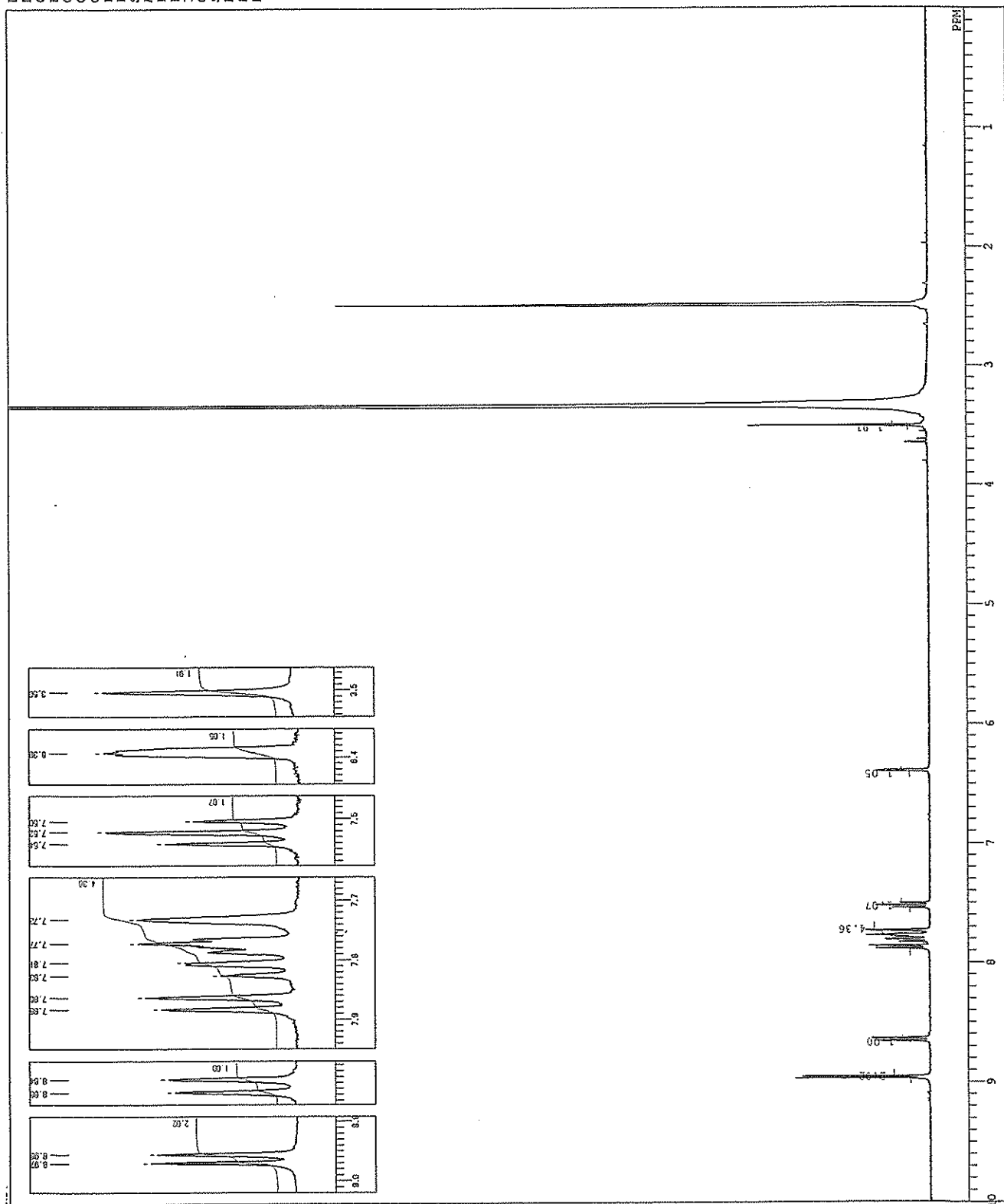
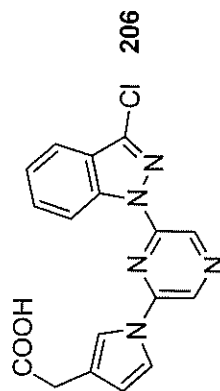
8.43 (s, 1.1H),
 8.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 1.0H),
 8.12 (s, 1.1H),
 7.65-7.61 (m, 2.2H),
 7.27 (dd, $J = 12.5$, 7.5 Hz, 2.2H),
 6.98-6.94 (m, 1.1H),
 6.32 (dd, $J = 2.9$, 1.6 Hz, 1.0H),
 4.18 (t, $J = 8.6$ Hz, 2.1H),
 3.47 (s, 10.9H),
 3.26 (t, $J = 8.6$ Hz, 2.9H),
 2.51-2.49 (m, 15.7H),
 1.91 (s, 1.5H),
 0.00 (t, $J = 3.4$ Hz, 1.6H).



204



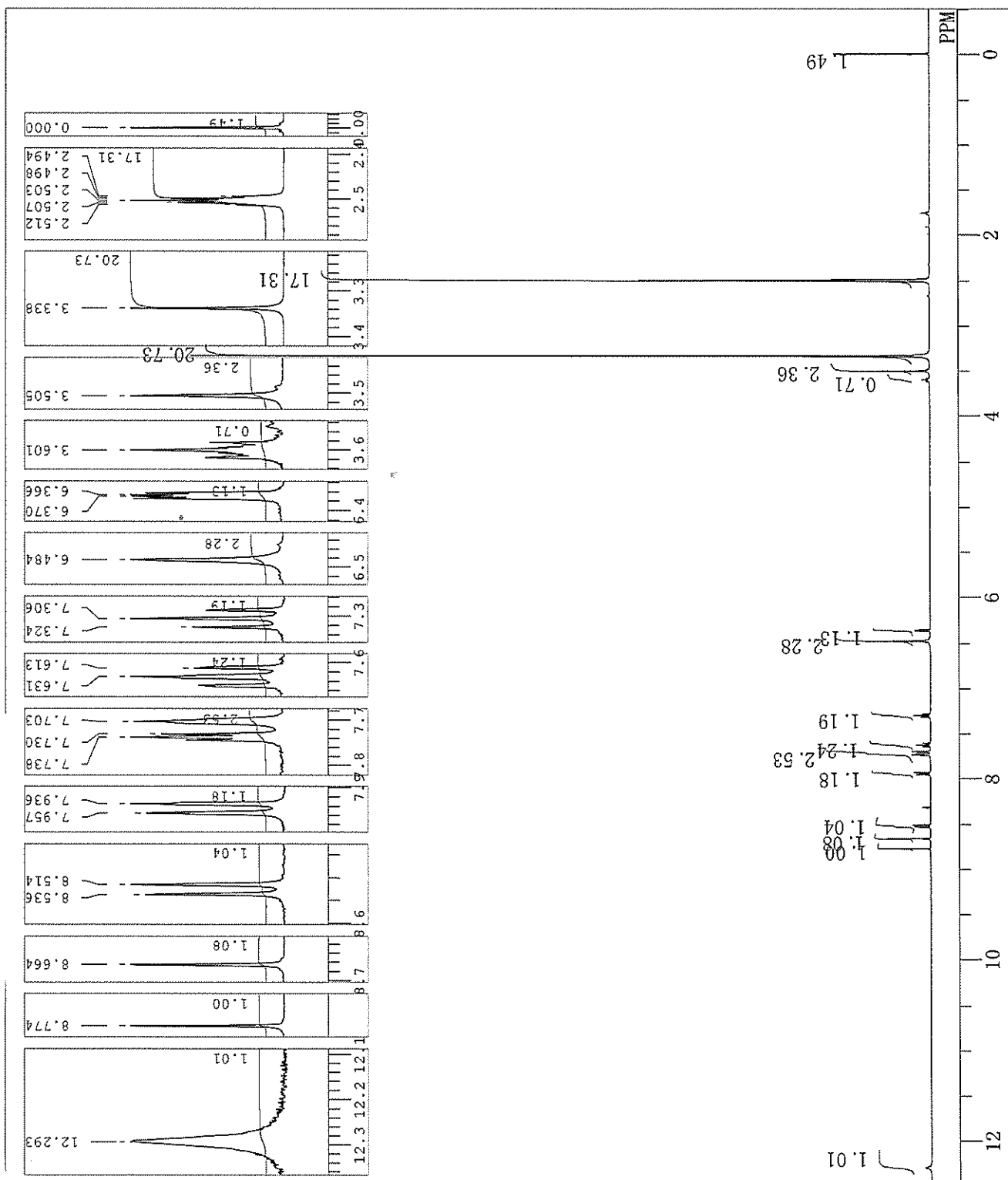
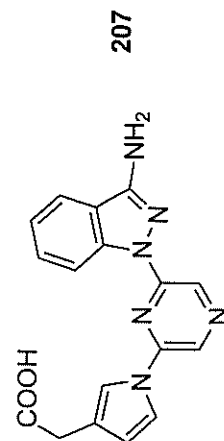
DATIM
 DEFILE 1H
 EXMOD NON
 OFR
 OBSET 399.65 MHz
 OBFIN 124.00 kHz
 POINT 10500.0 Hz
 FREQU 32768
 SCANS 8000.0 Hz
 ACQIN 16
 PD 4.036 sec
 FWH 2.901 sec
 IRN 6.3 us
 CTEMP 22.4 C
 SLVNT DMSO
 EXREF 2.49 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 17



DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC 1H
 EXMOD single_pulse.ex2
 OBFRQ 395.88 MHz
 OBSET 6.28 KHz
 OBFIN 0.87 Hz
 POINT 16384
 FREQU 7422.80 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 4.0000 sec
 PW1 5.07 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 21.3 c
 SLVNT DMSO
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 50

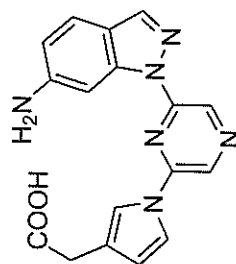
1H-NMR (DMSO-D6) δ :

12.29 (s, 1.0H),
 8.77 (s, 1.0H),
 8.66 (s, 1.1H),
 8.53 (d, J = 8.6 Hz, 1.0H),
 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1.2H),
 7.72 (dd, J = 9.7, 6.6 Hz, 2.5H),
 7.65-7.61 (m, 1.2H),
 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 1.2H),
 6.48 (s, 2.3H),
 6.37 (dd, J = 2.9, 1.6 Hz, 1.1H),
 3.60 (s, 0.7H),
 3.51 (s, 2.4H),
 3.34 (s, 20.7H),
 2.51-2.49 (m, 17.3H),
 0.00 (s, 1.5H).

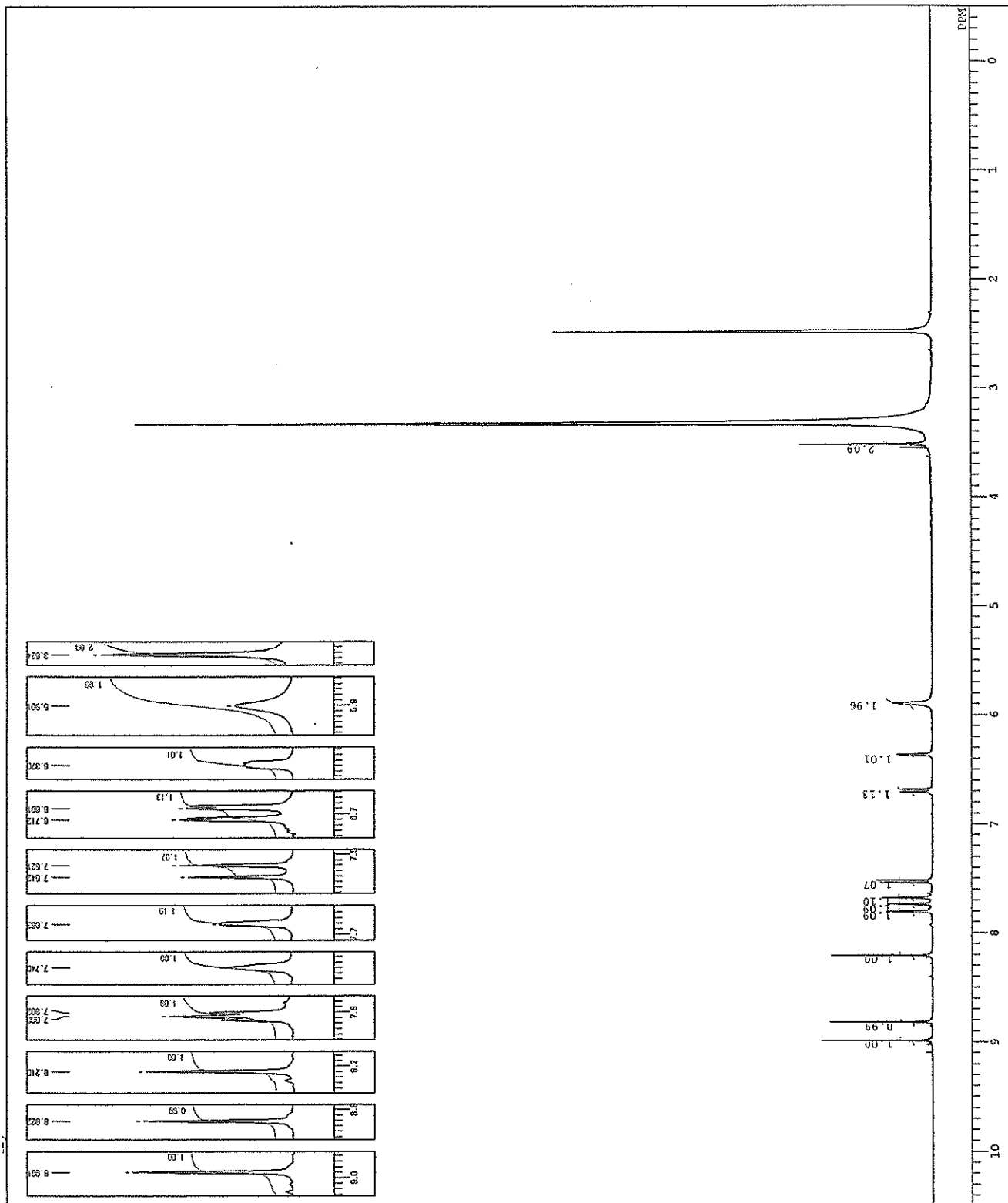


DETLE
 COMMT
 DATIN
 ORNUC
 EXMOD
 OBFRQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTH
 PD
 PW1
 IRMUC
 CTEMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

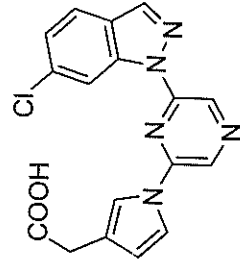
NON
 399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.0 Hz
 32768
 8000.0 Hz
 16
 4.096 sec
 2.901 sec
 6.7 us
 1H
 22.7 C
 DMSO
 2.49 ppm
 0.12 Hz
 19



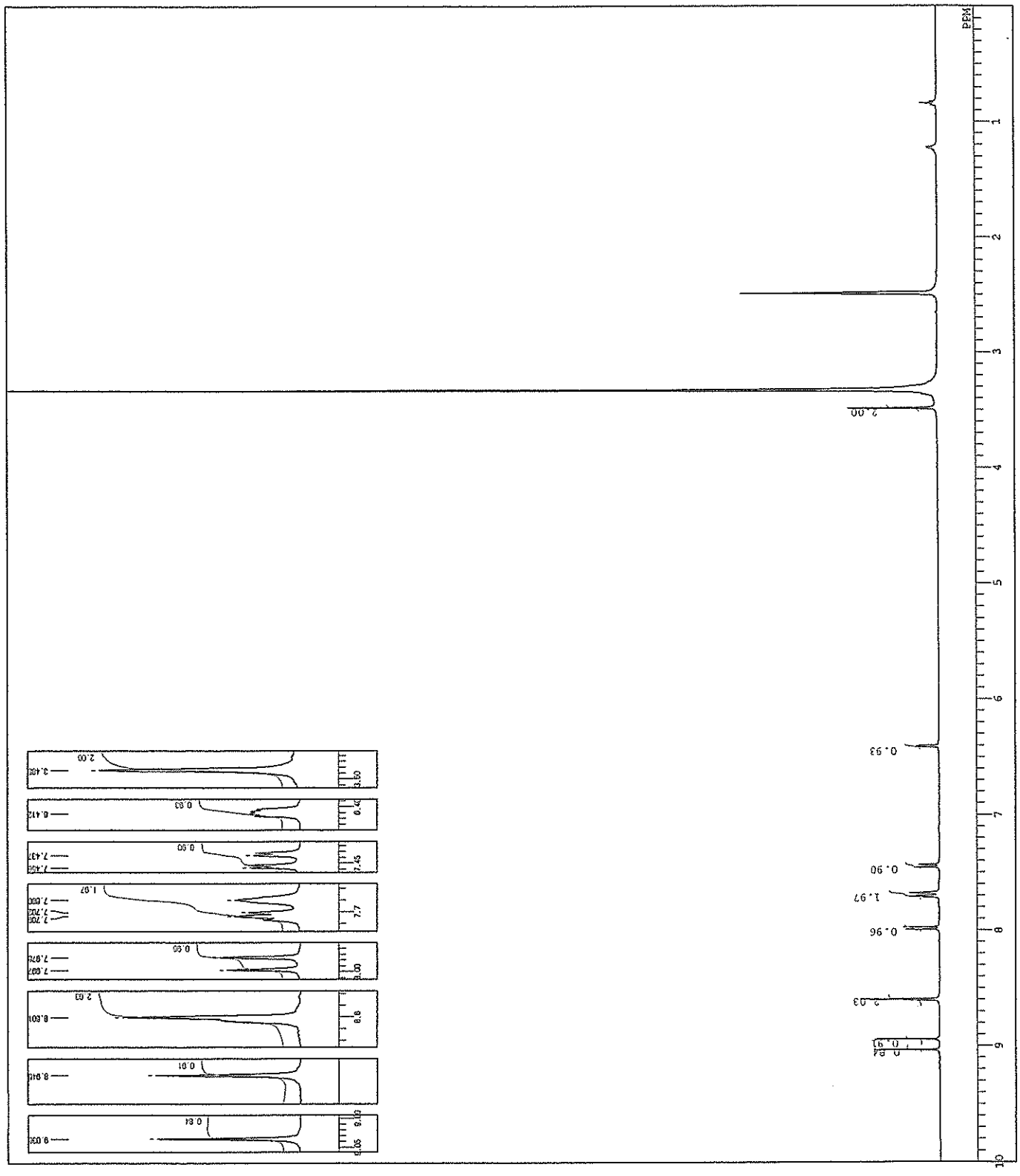
208



DETAIL
 COMPT 1H
 DATIN 1H
 OBNUC NON
 EXMOD 399.65 MHz
 OBFRO 124.00 KHz
 OBFRO 10500.0 Hz
 OBFRO 32768
 POINT 8000.0 Hz
 FREQU 16
 SCANS 4.096 sec
 ACQTH 2.901 sec
 PD 6.7 us
 PW1 1H
 IRMUC 22.2 C
 CTEMP 2.49 ppm
 STUNT 0.12 Hz
 EXREF 18
 BF
 RGAIN

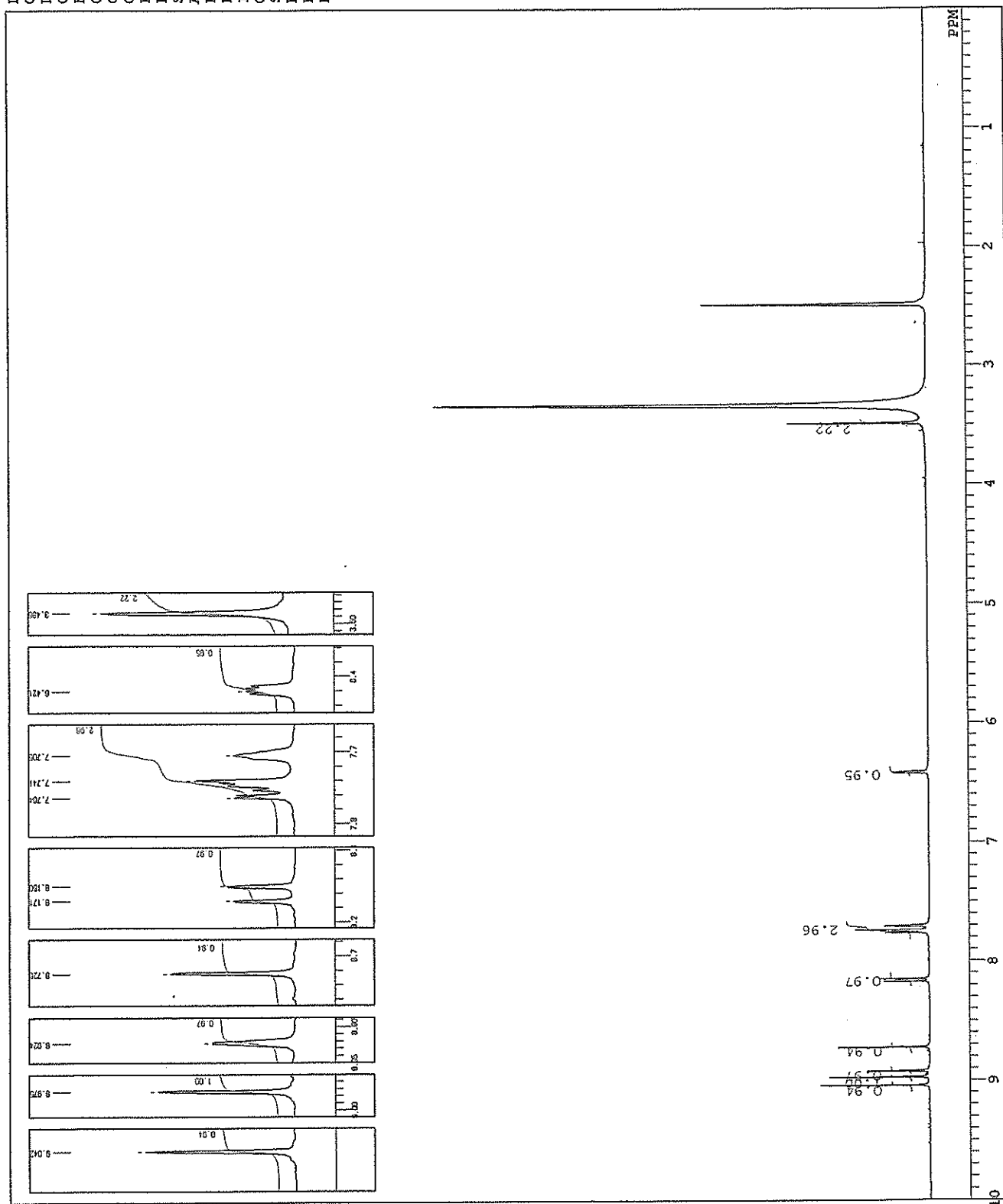
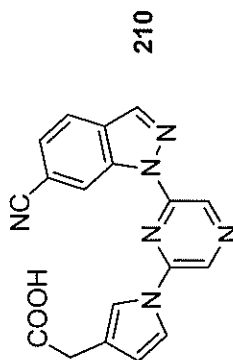


209



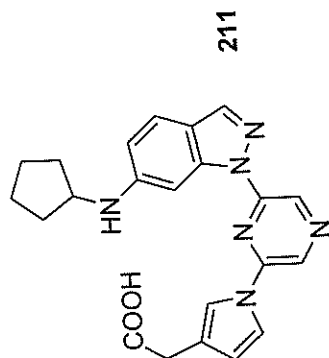
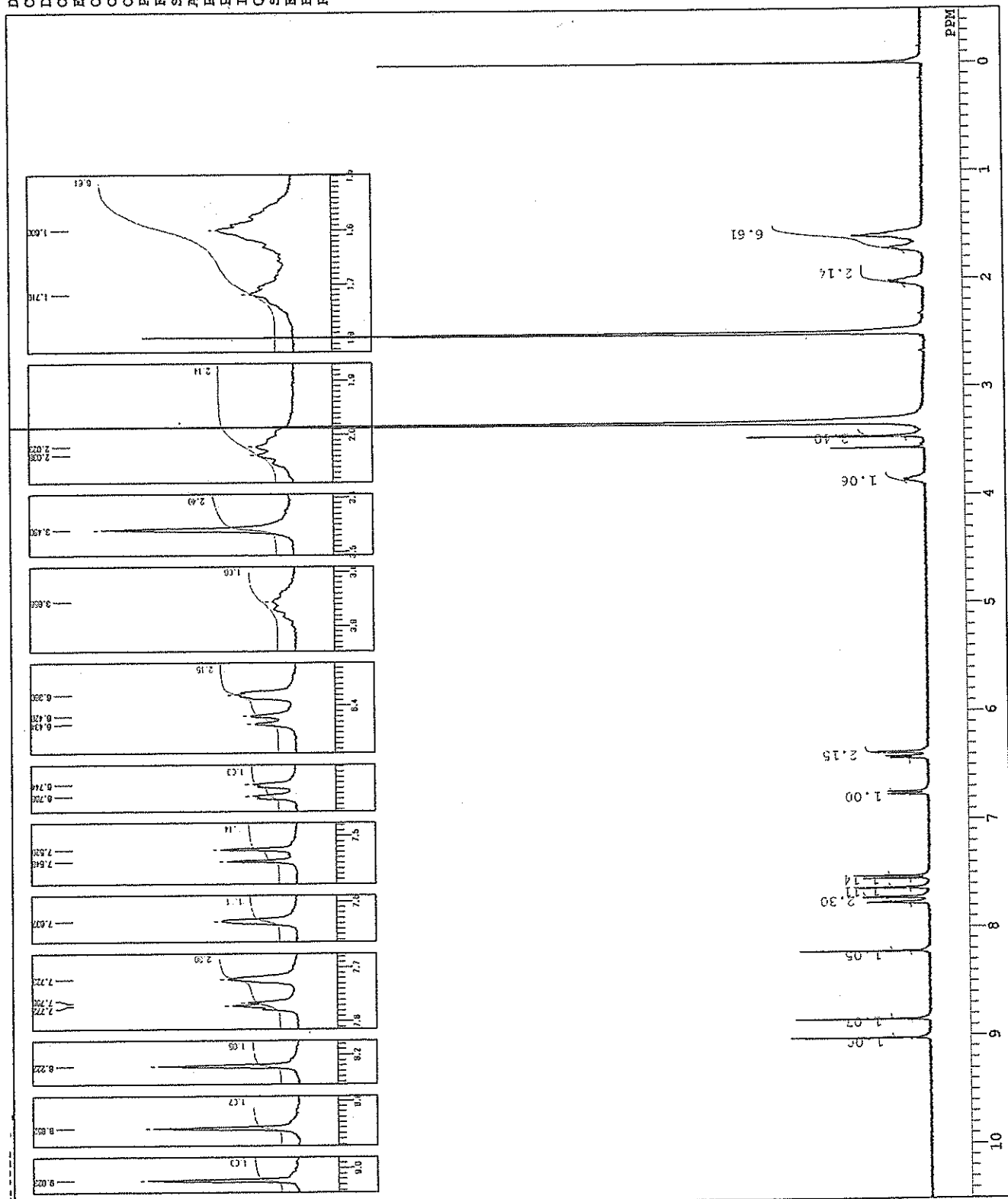
DFILE
 COMPT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFREQ
 OBSSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PW1
 IRNUC
 CTMP
 SLVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
 NON
 399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.0 Hz
 32768
 8000.0 Hz
 16
 4.096 sec
 2.901 sec
 6.7 us
 1H
 DMSO
 22.2 C
 2.49 ppm
 0.12 Hz
 16

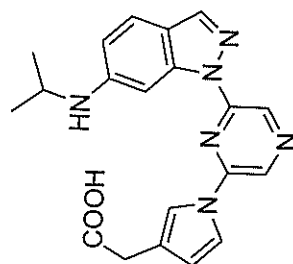


DFILE
 COMNT
 DATIM
 OBNUC
 EXMOD
 OBFRQ
 OBSET
 OBFIN
 POINT
 FREQU
 SCANS
 ACQTM
 PD
 PWL
 TRNUC
 CTEMP
 SIVNT
 EXREF
 BF
 RGAIN

1H
 NON
 399.65 MHz
 124.00 KHz
 10500.0 Hz
 32768
 8000.0 Hz
 16
 4.096 sec
 2.901 sec
 6.7 us
 1H
 DMSO
 22.6 c
 0.00 ppm
 0.12 Hz
 20



212

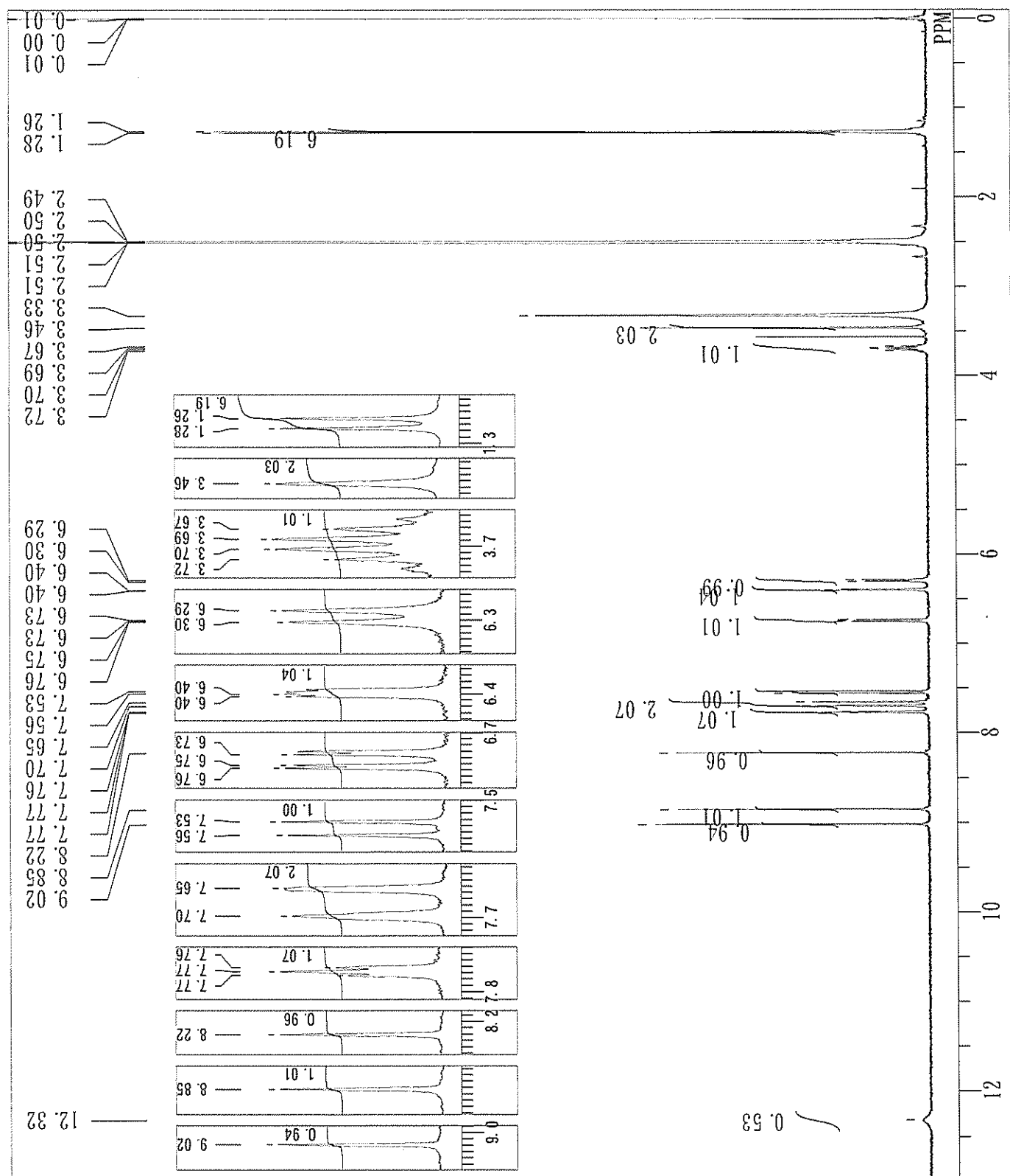


DFILE
CONNT
DATIM
OBNUC
EXMOD
OBRQ
OBSET
OBFIN
POINT
FREQU
SCANS
ACQTM
PD
PW1
IRNUC
CTEMP
SLVNT
EXREF
BF
RGAIN

1H
NON

399.65 MHz
124.00 KHz
10500.00 Hz
32768
8000.00 Hz
32
4.0960 sec
2.9010 sec
6.80 usec
22.3 c
0.00 ppm
0.12 Hz
21

1H
DMSO



謝 辞

本論文執筆に際し、多大なるご指導ご鞭撻を賜りました、東北大学大学院教授 寺田眞浩先生に謹んで御礼申し上げます。また、本論文執筆に際し、東北大学大学院理学研究科化学専攻博士前期課程在学中から長きにわたりご指導ご鞭撻を賜りました、東北大学大学院名誉教授 平間正博先生に謹んで感謝申し上げます。さらに、本論文をご精読いただき有用なコメント等を賜りました、東北大学大学院教授 上田実先生、林雄二郎先生に深く感謝申し上げます。

本論文は、東レ株式会社医薬研究所で行った研究をまとめたものです。

本論文執筆について、終始温かいご指導と激励を賜りました、東レ株式会社医薬研究所長 伊関克彦博士に心より感謝いたします。また、本論文執筆をあたたく見守っていただき、ときに相談に乗っていただいた東レ株式会社医薬研究所 稲田英朗氏に深く感謝いたします。

本研究に際しては、東レ株式会社医薬研究所 高橋俊也氏、今岡孝之氏、藤井秀明博士、坂見敏博士、谷村隆次博士、刈信寛博士、高橋英喜博士、井浦陽介氏をはじめ多くの方々にご指導、ご助言、ご協力をいただきました。ここに深く感謝いたします。

最後に、本論文執筆を見守り、惜しみない協力をしてくれた夫 光生に感謝します。